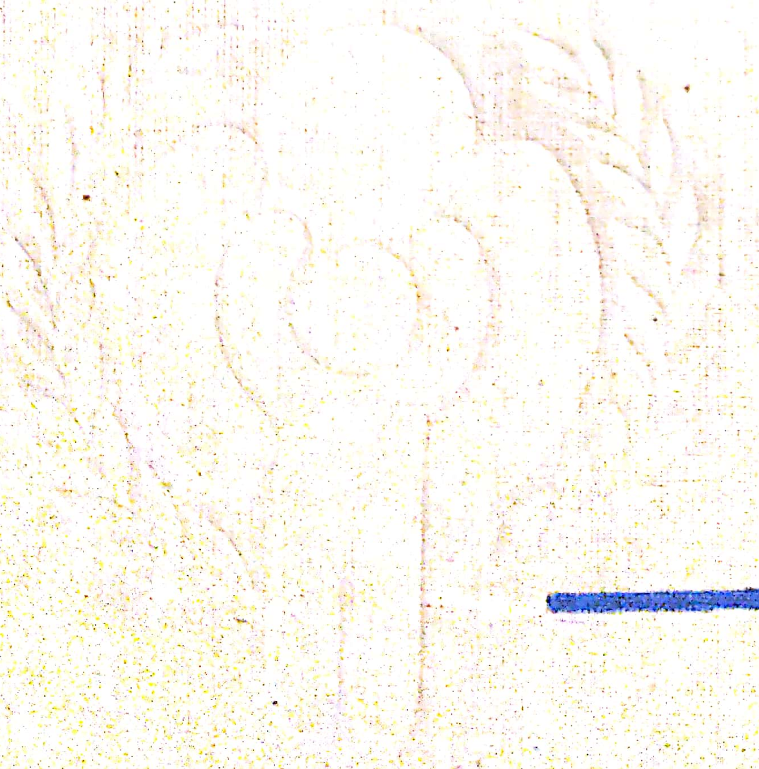
DE LA SIMPTOM
LA SINDROM ÎN

PATOLOGIA PEDIATRICĂ

OCTAVIAN POPESCU

EDITURA MEDICALĂ



OCTAVIAN POPESCU
DOCTOR ÎN ŞTIINŢE MEDICALE

DE LA SIMPTOM LA SINDROM ÎN PATOLOGIA PEDIATRICĂ

EDITURA MEDICALĂ
BUCUREŞTI • 1980

Mulţumiri călduroase
profesorului dr. docent Vasile Petrescu-Coman
pentru ideea elaborării acestei lucrări
şi pentru concepţia imprimată în realizarea ei

Prefaţă

Încheiam prefaţa la o lucrare pe care am publicat-o în anul 1974, intitulată „Sindroame în pediatrie“, menţionînd că „o asemenea lucrare, datorită conţinutului supus unor modificări dinamice, legate de progresele ştiinţelor medicale, trebuie reîmprospătată periodic — la cel puţin 4—5 ani — şi adusă la zi, cu tot ceea ce este mai nou în medicină“.

Interesul cu care a fost primită lucrarea în ţară şi traducerea ei în limba rusă în anul 1977 ne-au răsplătit efortul depus pentru elaborarea ei şi ne-au stimulat pentru a o prezenta într-o formă restructurată şi completată, adusă la zi cu ceea ce este mai nou în acest domeniu medical.

În dorinţa de realizare a unei lucrări calitativ superioare precedentei, am ţinut cont de părerile şi recomandările editorului, dascălilor şi colegilor, precum şi ale cititorilor, cărora le rămînem sincer recunoscători. Deoarece, reeditarea lucrării, în forma originală nu ne satisfăcea, ni s-a părut necesară prelucrarea radicală a materialului şi îmbogăţirea sa, fiecare din cele 198 sindroame primind o oarecare extindere şi o ameliorare corespunzătoare, la care s-au adăugat un număr de 78 noi descrieri, ale unor sindroame care, fie că nu au fost cuprinse în lucrarea precedentă, fie că au fost descrise după data publicării monografiei noastre.

În prezentarea şi denumirea actuală — DE LA SIMPTOM LA SINDROM ÎN PATOLOGIA PEDIATRICĂ — lucrarea oferă o amplă informaţie şi o sistematizare menită să uşureze consultarea ei rapidă.

Lucrarea de faţă a fost concepută şi realizată ca un îndreptar în activitatea medicului practician, în facilitarea cunoaşterii diverselor sindroame din patologia copilului, precum şi pentru uşurarea găsirii cadrului în care pot fi cuprinse o serie de simptome asociate, mergînd din aproape în aproape, pornind de la simptom, să se ajungă la sindromul care încadrează simptomele respective.

Indexul intitulat de noi „DE LA SIMPTOM LA SINDROM“ îi conferă lucrării atributul unui ghid util în practica clinică a medicului, fie că aparţine el pediatriei, fie altor specialităţi, care concură la îngrijirea sănătăţii copiilor. Mai mult, majoritatea sindroamelor descrise, cu debut în copilărie, se întîlnesc şi în patologia adultului, şi din acest motiv, sfera de adresabilitate a lucrării este incontestabil mai mare, interesînd în bună măsură şi medicina adultului.

Elaborarea unei lucrări ample, ca aceea de faţă, a fost impusă şi de vastitatea cunoştinţelor şi noţiunilor de patologie pediatrică, care nu mai pot fi cuprinse în totalitate, în tratatele de pediatrie.

Deoarece gîndirea medicală a evoluat, iar bagajul de informaţii a ajuns să depăşească mult capacitatea de asimilare a medicului secolului XX, este absolut necesar astăzi, a pune la îndemîna lui, un material documentar precis — şi dacă este posibil şi succint — atît în privinţa entităţilor clinice bine stabilite, cît şi în privinţa sindroamelor.

Patologia complexă a unei grupe de vîrstă — perioada copilăriei — cuprinzînd copilul de la prima sa zi de viaţă pînă la împlinirea vîrstei de 16 ani, priveşte sau mai bine zis implică participarea medicului pediatru, în colaborare cu alţi specialişti din domenii medicale diferite, dar care, toate, concură la asigurarea stării de sănătate a copilului: oto-rino-laringolog, oftalmolog, neuropsihiatru, dermatolog, endocrinolog, ginecolog, chirurg, genetician etc.

Am dorit ca această lucrare să constituie pentru medici şi chiar pentru studenţii în medicină, un îndreptar în multitudinea publicaţiilor despre sindroamele întîlnite în patologia copilului.

Fără a fi epuizat, nici măcar în parte cunoştinţele actuale în problemele prezentate, ne-am străduit să redăm unele informaţii la zi şi să aducem în discuţie observaţii şi concepţii noi, privind unele din aspectele patologiei copilului.

Lucrarea prezintă, nu numai ceea ce este dovedit şi unanim admis în ştiinţele medicale, aşa cum sînt multe din publicaţiile medicale. În cazul nostru, sînt prezentate şi rezultate sau date neconfirmate încă, dar asupra cărora se efectuează studii şi cercetări, şi a căror elucidare, cu siguranţă, nu va întîrzia mult ; aceasta conferă lucrării un caracter dinamic.

Din cauza dificultăţilor pe care le-a ridicat redactarea unei asemenea lucrări, ea nu poate fi perfectă, iar unele din lipsurile ei — şi sîntem cei dintîi care recunoaştem acest lucru — nu le-am înlăturat în întregime, cu toată munca asiduă depusă în acest sens. Credem că, chiar cu aceste scăderi, lucrarea răspunde totuşi unor cerinţe reale ale pediatriei româneşti, care trebuie şi caută să ţină pasul cu dezvoltarea medicinii universale.

Atît dificultăţile de documentare, cît şi volumul mare de muncă depusă în elaborarea prezentei lucrări, vor putea fi compensate numai de satisfacţia utilităţii ei, demonstrată în timp.

AUTORUL

Cuprins

INDEX. DE LA SIMPTOM LA SINDROM

SINDROAME ÎN PATOLOGIA PEDIATRICĂ

Aarskog — 39
Adams-Stokes — 40
Adie — 44
Albright — 45
Albright-Martin — 48
Alport — 50
Alström — 53
Amalric-Diallinas — 54
Apert — 54
Aport-Gallais — 58
Arnold-Chiari — 58
Babinski-Fröhlich — 61
Banti — 64
Barlow — 66
Bartenwerfer — 69
Bartter — 70
Bassen-Kornzweig — 72
Bean — 74
Behçet — 75
Benjamin — 79
Bernard (Claude)-Horner — 80
Bertolotti — 81
Bickers-Adams — 81
Bliddal — 82
Bloch-Sulzberger — 83
Bloom — 86
Bogaert (van)-Divry — 87
Bonnet (P.)-Bonnet (I.) — 88
Bonnet-Dechaume-Blanc — 89
Bosch-(van Den) — 90
Bridge-Good-Berendes — 91
Brill-Symmers — 93
Brown — 94
Budd-Chiari — 95
Bywaters — 97
Carpenter — 98
Cavka — 99
Chediac-Higashi — 99
Cheek-Perry — 101
Chilaiditi — 102
Christ-Siemens — 105
Cockayne — 106
Cogan — 107
Cohen — 108
Conn — 109
Conradi-Hünermann — 111
Cronkhité-Canada — 113
Cushing — 114
Danbold-Closs — 118
Dandy-Walker — 121
Debré-Fibiger — 122
Debré-Marie (J.) — 127
De Toni-Debré-Fanconi — 128
Devic-Bussy-Gardner — 130
Di George — 132
Di Guglielmo — 134
Down — 136
Dubin-Johnson — 140
Edwards — 142
Ehlers-Danlos — 145
Ellis-Van Creveld — 150
Fanconi — 152
Fanconi-Hegglin — 155
Foerster — 156
Foix — 157
Forney — 158
Fanceschetti — 158
Freeman-Sheldon — 160
Gasser — 161
Goldenhar — 167
Goltz — 169
Goodpasture — 170
Gradenigo — 173
Graefe (von)-Lindenov — 174
Gregg — 175
Grisel — 177

Grönblad-Strandberg — 178
Gruber — 180
Guillain-Barré — 181
Halasz — 184
Hall — 187
Hallermann-Streiff-François (J.) — 189
Hallgren — 190
Hamman-Rich — 191
Hanhart — 194
Hay — 194
Heerfordt — 195
Hippel-Lindau — 196
Hoigné — 200
Holtenmüller-Wiedermann — 203
Holt-Oram — 204
Ivemark — 206
Jaksch (Von)-Hayem-Luzet — 209
Jarcho-Levin — 210
Jervel-Lange Nielsen — 212
Jeune — 215
Kanner — 218
Kaplan-Grumbach-Hoyt — 219
Kaposi-Juliusberg — 221
Kartagener — 224
Kasabach-Merritt — 227
Kearns-Sayre — 229
Kimmelstiel-Wilson — 231
Kleine-Levin — 232
Klinefelter — 233
Klippel-Feil — 237
Klippel-Trénaunay — 239
Klotz — 243
Krause — 244
Kugel-Stoloff — 244
Landry — 245
Lange (de) — 246
Langer-Giedon — 249
Larsen — 251
Laurance-Moon-Biedl — 252
Laurent (Colette) — 254
Lawrence — 254
Lenoux-Gastaut — 256
Lenz-Majewski — 257
Lesch-Nyhan — 258
Libman-Sacks — 260
Liddle — 262
Lobstein — 263
Löffler — 264
Louis Barr — 266
Lowe — 270
Lutembacher — 273
Lyell — 274
Mac Leod — 279
Maffucci — 282
Mallory-Weiss — 283
Marchesani — 285
Marfan — 287
Marinescu-Sjögren — 289
Maroteaux-Lamy — 291
Marschall-Smith-Weaver — 292
Mauriac — 293
Meckel — 294
Mendelsohn — 296
Mende — 298
Mendelsohn — 299
Ménière — 300
Menkes — 303
Meyer (Schwickerath) — 305
Miculicz — 306
Milkman — 307
Moebius — 308
Moncrieff — 310
Montgomery — 312
Moschcowitz — 313
Naegeli — 316
Nicolau — 317
Nieden — 321
Nonne-Milroy-Meige — 321
Noonan — 324
Papillon Léage-Psaume — 327
Parinaud — 329
Parsonage-Turner — 330
Passow — 331
Patau-Smith — 332
Pellizzi — 335
Pendred — 336
Peutz-Touraine-Jeghers — 338
Pickwick — 341
Plummer-Vinson — 344
Poland — 346
Potter — 347
Prader-Willi — 349
Raeder — 351
Refsum — 352
Reifenstein — 355
Riley — 356
Reye — 359
Rieger — 367
Riley — 368
Robinow — 370
Robin Pierre — 371
Rocher-Sheldon — 373
Rokitansky-Kuster-Hauser-Meyer — 375
Romano-Ward — 376
Rosenthal-Kloepfer — 377
Rothmund — 377
Rotor — 379
Rubinstein-Taybi — 380
Rud — 383
Russel — 383
Sabouraud — 384
Saethre-Chotzen — 385
Sanctis-Caccione — 386
Savin — 387
Schäfer — 388
Scheie — 388
Scheutauer-Pierre Marie-Sainton — 389
Schwartz-Jampel — 391
Seckel — 393
Sedlačkova — 394
Selye — 396
Senear-Uscher — 398
Shapiro-Williams-Plum — 399
Sharp — 401
Schwachman — 402
Silverman — 405
Silver-Russel — 409
Sipple — 411
Sjögren (Henrich) — 414
Sjögren (Torsten) — 416
Sjögren (Torsten)-Larsson — 417
Smith-Lemli-Opitz — 418
Sotos — 420

Splanlang-Tappeiner — 422
Stein-Leventhal — 423
Stevens-Johnson — 426
Stürge-Weber-Krabbe — 430
Tietze — 434
Turner — 436
Ullrich — 442
Ullrich-Bonnevie — 442
Ullrich-Feichtiger — 444
Usher — 444
Uyemura — 446
Verner-Morison — 446
Wolkmann — 448
Waardenburg-Klein — 450
Waldenström — 452
Waring-Blendor — 455
Waterhouse-Friederichsen — 457
Weber-Christian — 460
Wegener — 462
Werner — 466
West — 468
Weyers-Thier — 471
Whitaker — 472
Wiedeman-Beckwith — 474
Williams-Beuren — 476
Wilson-Mikity — 477
Wiskott-Aldrich — 436
Wissler-Fanconi — 433
Wohlfart-Kugelberg-Welander — 486
Wolff-Parkinson-White — 488
Wolf-Hirschhorn — 492
Wolfram — 493
Zellweger — 494
Zinsser-Cole-Engman — 495
Zollinger-Ellison — 495
Sindrom acro-osteolitic — 499
Sindrom agiosie-adactilie — 500
Sindromul alcaloză congenitală cu diaree — 501
Sindromul artrogripozei — 502
Sindromul canalului carpian — 504
Sindromul cenușiu — 507
Sindromul cerebro-costo-mandibular — 508
Sindromul copiilor cu aspect de „marionetă veselă“ — 510
Sindromul copiilor născuți din mame alcoolice — 511
Sindromul cromozomului 15 inelar — 514
Sindromul de coagulare diseminată intravasculară — 514
Sindromul de „detresă respiratorie“ — 520
Sindromul de malabsorbție digestivă — 527
Sindromul icteric al nou-născutului — 534
Sindromul indiferenței congenitale la durere — 549
Sindromul „lentiginoză profuză și cardiomiopatie obstructivă, cu sau fără tulburări de conductibilitate“ — 550
Sindromul lentiginoză profuză și tulburări de conductibilitate — 551
Sindromul LE.O.P.A.R.D. — 552
Sindromul lipsei de anticorpi (S.L.A.) — 553
Sindromul marilor aparate ortopedice mulate — 570
Sindromul membranei hialine — 571
Sindromul „mieunatului de pisică“ — 575
Sindromul muco-cutaneo-ganglionar — 577
Sindromul nefrotic — 579
Sindromul „ochi de pisică“ — 590
Sindromul ocluziv al nou-născutului — 591
Sindromul opso-mioclonic — 592
Sindromul ortostatic — 593
Sindromul ovarelor rezistente la gonadotrofine — — 595
Sindromul petelor de „cafea cu lapte“ și stenoză pulmonară — 596
Sindromul pierderii intestinale de proteine — 597
Sindromul poststreptococic — 601
Sindromul „Trisomie 9 p“ — 608
Sindromul „Trisomie 22“ — 610
Sindromul tusei convulsive — 611
Sindromul V.A.C.T.E.R.L. — 612
Sindromul 49 XXXXX — 613
Index alfabetic — 615

index

de la simptom la sindrom

A.

Absenţa transpiraţiei + anomalii cutanate + anomalii ale fanerelor + dismorfii cranio-faciale + anomalii oculare = sindrom (s.) Christ — Siemens.

Absenţa pulsului + sincopă + modificări E.E.G. = s. Adams-Stokes.

Acantocitoză + sindrom celiac + întîrzierea dezvoltării psihice + degenerescenţă tapeto-retiniană = s. Bassen-Kornzweig.

Accelerarea maturităţii osoase + dismorfia feţei + dismorfia extremităţilor + întîrzierea dezvoltării psiho-motorii = s. Marschall — Smith — Weaver.

Accese de rîs + convulsii + întîrzierea dezvoltării psihice + dismorfia feţei + ataxie cerebeloasă = s. copiilor cu aspect de „marionetă veselă".

Accese sincopale + surditate congenitală = s. Jervel — Lange Nielsen.

Acrocefalie + sin- sau polidactilie = s. Carpenter.

Acrocianoză + encefalopatie severă + distrofia părului = s. Menkes.

Adactilie + aglosie + micrognaţie = s. aglosie — adactilie.

Adenopatii + hepato-splenomegalie + manifestări oculare + modificări bio-umorale caracteristice = s. Waldenström.

Adenopatii ganglionare regionale + hepatomegalie + splenomegalie + noduli cutanaţi sau eritrodermie descuamativă = s. Bryll — Symmers.

Adenopatii + leziuni cutanate + leziuni ale mucoaselor = s. muco — cutaneo — ganglionar.

Adenopatii + manifestări cutanate + infecţii (diverse) repetate = s. Bridge — Good — Berendes.

Adenopatii generalizate + tumefacţii ararticulare + tumefacţii ale glandelor salivare şi parotide + mucoase uscate + tulburări circulatorii periferice + sclerodermie (sau dermatomiozită) = s. Sharp.

Adipozitate excesivă la membrele inferioare + edem trofic al membrelor + infantilism genital = s. Nonne — Milroy — Meige.

Afecţiuni acute bronhopulmonare + hiperclarităţi pulmonare unilaterale = s. Mac Leod.

Aftoză bucală + aftoză genitală + leziuni oculare diverse = s. Bechçet.

Aftoză genitală + aftoză bucală + leziuni oculare diverse = s. Bechçet.

Agenezia bilaterală a radiusului + cardiopatie congenitală + trombocitopenie = s. Hall.

Agenezie claviculară + dismorfii cranio-faciale = s. Scheutauer — Pierre Marie — Sainton.

Agenezie renală bilaterală + dismorfie facială = s. Potter.

Agenezie splenică + cardiopatie congenitală + heterotaxie toraco-abdominală complexă = s. Ivemark.

Agenezia unilaterală a muşchiului mare pectoral + brahimezofalangie + dismorfii scheletice = s. Poland.

Aglosie + adactilie + micrognaţie = s. aglosie — adactilie.

Albinism + surditate congenitală + facies mongoloid = s. Mende.

Alcaloză metabolică + diaree + vărsături = s. alcaloză congenitală cu diaree.

Alcoolism cronic (la mamă) + dismorfii diverse (la copil) + întîrzierea dezvoltării psihice (la copil) = s. copiilor născuţi din mame alcoolice.

Alopecie + diaree + leziuni cutanate diverse = s. Danbold — Closs.

Alopecie + hiperkeratoză palmo-plantară = s. Splanlang — Tappeiner.

Alterarea stării generale + exantem + inflamaţie difuză a mucoaselor = s. Stevens — Johnson.

Amenoree + atrezia vaginului + atrezia uterului = s. Rokitanski — Kuster — Hauer — Meyer.

Amenoree primară + întîrzierea pubertății = s. Klotz.

Amenoree primară + modificări biochimice hormonale = s. ovarelor rezistente la gonadotrofine.

Amenoree primară + nanism + infantilism genital + pterigium colli + multiple anomalii congenitale = s. Turner.

Amenoree primară + sterilitate + hirsutism = s. Stein — Leventhal.

Amiotrofie + dismorfie cranio-facială + dismorfia extremităților + manifestări articulare + manifestări cutanate = s. artrogripozei.

Amiotrofii + fibrilații musculare + diminuarea reflexelor osteo-tendinoase = s. Wolfart — Kugelberg — Welander.

Anemie + edeme + susceptibilitate crescută la infecții + întîrzierea dezvoltării pondero-staturale + modificări bio-umorale caracteristice = s. pierderii intestinale de proteine.

Anemie feriprivă + rahitism + splenomegalie = s. Jaksch (von) — Hayem — Luzet.

Anemie hemolitică după operații pe cord, cu plastii valvulare = s. Waring — Blendor.

Anemie hemolitică + nefropatie acută hematurică + manifestări hemoragice + hipertensiune arterială + manifestări neurologice = s. Gasser (hemolitic — uremic).

Anemie hemolitică + purpură trombocitopenică + manifestări neurologice = s. Moschcowitz.

Anemie hipocromă + disfagie dureroasă = s. Plummer — Vinson.

Anemie hipoplastică cu pancitopenie + pigmentație brună a tegumentelor + multiple anomalii congenitale = s. Fanconi.

Anemie hiporegenerativă + dismorfie craniană + nanism + hipogenitalism + întîrzierea dezvoltării psihice = s. Benjamin.

Anemie + manifestări hematologice caracteristice = s. Di Guglielmo.

Anemie + nanism + diskeratoză cutaneo-mucoasă = s. Zinsser — Cole — Engman.

Anemie + purpură trombocitopenică + hemangiom cutanat = s. Kasabach — Merritt.

Anevrism unilateral al feței + anevrism unilateral al retinei + manifestări neurologice = s. Bonnet — Dechaume — Blanc.

Anevrism unilateral al retinei + anevrism unilateral al feței + manifestări neurologice = s. Bonnet — Dechaume — Blanc.

Angiomatoză cutanată + angiom coroidian + manifestări neurologice = s. Sturge — Weber — Krabbe.

Angioame cutanate + angiom retinian + manifestări neurologice = s. Hippel — Lindau.

Angiom coroidian + angiomatoză cutanată + manifestări neurologice = s. Sturge — Weber — Krabbe.

Angiom retinian + angioame cutanate + manifestări neurologice = s. Hippel — Lindau.

Angiom superficial cranio-facial + varice ale membrelor + macromelie = s. Klippel — Trenaunay.

Ankiloze sau deformări articulare + hipoplazie (sau aplazie) musculară = s. Rocher — Scheldon.

Anomalii ale coloanei vertebrale + anomalii auriculare + tumori conjunctivale epibulbare = s. Goldenhar.

Anomalii ale dermatoglifelor + dismorfii scheletice + dismorfie cranio-facială + întîrzierea dezvoltării psihice + anomalii cromozomice caracteristice = s. trisomie 9 p.

Anomalii ale fanerelor + anomalii cutanate + anomalii cranio-faciale + anomalii oculare + absența transpirației = s. Christ — Siemens.

Anomalii ale organelor genitale externe și interne = s. Aport — Gellais.

Anomalii ale policelor + hidrocefalie congenitală + anomalii oculare = s. Bickers — Adams.

Anomalii auriculare + atrezie anală + anomalii vertebrale + fistulă traheo-esofagiană + anomalii renale + dismorfii ale membrelor = s. V.A.C.T.E.R.L.

Anomalii auriculare + tumori conjunctivale epibulbare + anomalii ale coloanei vertebrale = s. Goldenhar.

Anomalii cardio-vasculare + malformații sau malpoziții oculare + manifestări osteoarticulare = s. Marfan.

Anomalii chistice renale + fisură palatină + polidactilie + meningoencefalocel = s. Meckel.

Anomalii congenitale cardiace + polidactilie + nanism + displazia părului, unghiilor și dinților = s. Ellis — Van Creveld.

Anomalii congenitale multiple + convulsii hipocalcemice + susceptibilitate crescută la infecții + absența congenitală a timusului și a glandelor parotide = s. Di George.

Anomalii congenitale multiple + modificări caracteristice ale E.C.G. = s. Lutembacher.

Anomalii congenitale multiple + pigmentația brună a tegumentelor + anemie hipoplastică cu pancitopenie = s. Fanconi.

Anomalii congenitale multiple + pterigium colli + infantilism genital + amenoree primară + nanism = s. Turner.

Anomalii caracteristice ale cromozomului 21 + facies mongoloid + întîrzierea dezvoltării psiho-motorii = s. Down.

Anomalii cromozomiale caracteristice + întîrzierea dezvoltării psiho-motorii + dismorfii scheletice + dismorfie cranio-facială = s. 49 XXXXX.

Anomalii cromozomice caracteristice + ansamblu plurimalformativ = s. trisomie 22.

Anomalii cromozomice caracteristice + întîrzierea dezvoltării psihice + anomalii ale dermatoglifelor + dismorfii scheletice + dismorfie cranio-facială = s. trisomie 9 p.

Anomalii cromozomice caracteristice + întîrzierea dezvoltării psihice + dismorfia feței + dismorfia scheletului = s. cromozomului 15 inelar.

Anomalii cutanate + anomalii ale fanerelor + dismorfii cranio-faciale + anomalii oculare + absența transpirației = s. Christ — Siemens.

Anomalii cutanate + anomalii oculare + manifestări neurologice = s. Bogaert (van) — Divry.

Anomalii cutanate + anomalii osteo-musculare + anomalii oculare = s. Goltz.

Anomalii cutanate + osteită fibrochistică + pubertate precoce = s. Albright.

Anomalii cutanate și ale fanerelor + micromelie + anomalii osteo-articulare + cataractă congenitală = s. Conradi — Hünermann.

Anomalii dentare + anomalii oculare = s. Rieger.

Anomalii dentare + anomalii oculare + atrofie cutanată + surditate = s. Christ — Siemens.

Anomalii dentare + discefalie („cap de pasăre") + nanism + atrofie cutanată + hipotricoză + cataractă congenitală bilaterală = s. Hallerman — Streiff — Françoi.

Anomalii dentare + anomalii oculare + dismorfii ale extremităților = s. Meyer (Schwickerath).

Anomalii de poziție a intestinului (evidente radiologic) + hipersonoritate în hipocondrul drept = s. Chilaiditi.

Anomalii digitale + dismorfie cranio-facială = s. Saethre — Chotzen.

Anomalii digitale + dismorfie facială + anomalii orale = s. Papillon Léage — Psaume.

Anomalii digitale + dismorfii cranio-faciale + anomalii urogenitale = s. Gruber.

Anomalii digitale + dismorfie cranio-facială + nanism + întîrzierea dezvoltării psihice = s. Rubinstein — Taybi.

Anomalii genitale + caractere feminoide de conformație a organismului = s. Reifenstein.

Anomalii genitale + colaps + deshidratare + vărsături + modificări bio-umorale caracteristice = s. Debré — Fibiger.

Anomalii genitale + dismorfia feței + dismorfia extremităților + nanism = s. Aarskog.

Anomalii genitale + întîrzierea dezvoltării psiho-motorii + dismorfii scheletice + dismorfii cranio-faciale + anomalii cromozomice caracteristice = s. 49 XXXXX.

Anomalii genitale + stenoza arterei pulmonare + hipertelorism + lentiginoză + modificări E.E.G. + întîrzierea dezvoltării psihice + manifestări neurologice = s. L.E.O.P.A.R.D.

Anomalii oculare + anomalii ale policelor + hidrocefalie congenitală = s. Bickers — Adams.

Anomalii oculare + anomalii cutanate + anomalii osteo-musculare = s. Goltz.

Anomalii oculare + anomalii cutanate + manifestări neurologice = s. Bogaert (van) — Divry.

Anomalii oculare + anomalii dentare = s. Rieger.

Anomalii oculare + anomalii dentare + atrofie cutanată + surditate = s. Christ — Siemens.

Anomalii oculare + anomalii dentare + dismorfia extremităților = s. Meyer (Schwickerath).

Anomalii oculare + anomalii vasculare + pseudoxantome cutanate = s. Gröndblad — Strandberg.

Anomalii oculare + ataxie cerebeloasă + bloc atrioventricular + modificări caracteristice ale L.C.R. = s. Kearns — Sayre.

Anomalii oculare + dismorfie cranio-facială = s. Krause.

Anomalii oculare + dismorfii cranio-faciale = s. Ullrich — Feichtiger.

Anomalii oculare + dismorfie cranio-facială + dismorfia coloanei vertebrale = s. Bertolotti.

Anomalii oculare + dismorfie cranio-facială + dismorfia scheletului + modificări biochimice caracteristice = s. Scheie.

Anomalii oculare + dismorfie facială + dismorfia coloanei vertebrale = s. Weyers — Thier.

Anomalii oculare + hiperpigmentație cutanată + manifestări hematologice + susceptibilitate crescută la infecții = s. Chediak — Higashy.

Anomalii oculare + manifestări osteo-articulare + anomalii cardio-vasculare = s. Marfan.

Anomalii oculare + nanism + dismorfie facială + manifestări neurologice + modificări bioumorale caracteristice = s. Lowe.

Anomalii oculare + nanism + modificări E.E.G. = s. Kaplan — Grumbach — Hoyt.

Anomalii oculare + surditate (surdi-mutitate) = s. Graefe (van) — Lindenov.

Anomalii oculare (cristaliniene) + surditate + nefropatie hematurică = s. Alport.

Anomalii orale + dismorfie facială + dismorfii digitale = s. Papillon Léage — Psaume.

Anomalii osteo-articulare + anomalii oculare + manifestări neurologice = s. Passow.

Anomalii osteo-articulare + insuficiență mitrală + surditate = s. Ullrich.

Anomalii osteo-articulare + malformații sau malpoziții oculare + anomalii cardio-vasculare = s. Marfan.

Anomalii osteo-articulare + micromelie + cataractă congenitală + anomalii ale tegumentelor și fanerelor = s. Conradi — Hünermann.

Anomalii osteo-musculare + anomalii cutanate + anomalii oculare = s. Goltz.

Anomalii renale + fistulă traheo-esofagiană + atrezie anală + anomalii vertebrale + anomalii auriculare + dismorfii ale membrelor = s. V.A.C.T.E.R.L.

Anomalii urogenitale + dismorfii cranio-faciale + anomalii digitale = s. Gruber.

Anomalii vasculare + anomalii oculare + pseudoxantoame cutanate = s. Grönblad-Strandberg.

Anomalii vertebrale + atrezie anală + anomalii auriculare + fistulă traheoesofagiană + anomalii renale + dismorfii ale extremităților = s. V.A.C.T.E.R.L.

Anomalii viscerale + întîrzierea dezvoltării psihice + dismorfia feței = s. Zellweger.

Ansamblu plurimalformativ = s. Bartenwerfer.

Ansamblu plurimalformativ = s. Poland.

Ansamblu plurimalformativ al masivului cranio-facial = s. Franceschetti.

Ansamblu plurimalformativ + anomalii cromozomiale caracteristice = s. trisomie 22.

Ansamblu plurimalformativ cutaneo-mucos și neuro-ocular = s. Hanhart.

Ansamblu plurimalformativ + debilitate mintală + modificări cromozomiale caracteristice = s. Edwards.

Ansamblu plurimalformativ + întîrzierea dezvoltării psihice + modificări cromozomiale caracteristice = s. Laurent (Colette).

Ansamblu plurimalformativ + modificări cromozomiale caracteristice = s. Patau-Smith.

Areflexie osteo-tendinoasă + pupilotonie = s. Adie.

Artrită + conjunctivită + uretrită = s. Reiter.

Artrită reumatoidă + xerostomie + xeroftalmie + tulburări trofice ale tegumentelor și fanerelor = s. Sjögren (Henrich).

Ascită + hepatomegalie + circulație venoasă colaterală superficială = s. Budd-Chiari.

Asimetrie în structura organismului + pubertate precoce + nanism = s. Silver.

Astazie + hipotonie musculară generalizată + obezitate + febră (de origine centrală) = s. Foerster.

Astenie + hipertensiune arterială + modificări bioumorale caracteristice = s. Conn.

Ataxie cerebeloasă + anomalii oculare + bloc atrioventricular + modificări caracteristice ale L.C.R. = s. Kearns — Sayre.

Ataxie cerebeloasă + convulsii + accese de rîs + întîrzierea dezvoltării psihice + dismorfie facială = s. copiilor cu aspect de „marionetă veselă".

Ataxie cerebeloasă + polinevrită cronică + retinită pigmentară + întîrzierea dezvoltării psihice = s. Refsum.

Ataxie cerebeloasă + teleangiectazii cutanate = s. Louis Bar.

Ataxie spino-cerebeloasă + oligofrenie + cataractă congenitală bilaterală = s. Marinescu — Sjögren.

Ataxia staticii și kineticii + mișcări oculare anormale + convulsii mioclonice = s. opso-mioclonic.

Ataxie vestibulo-cerebeloasă + retinită pigmentară + surditate (surdi-mutitate) + debilitate mintală = s. Hallgren.

Atrezie anală + anomalii vertebrale + anomalii auriculare + fistulă traheo-esofagiană + anomalii renale + dismorfia membrelor = s. V.A.C.T.E.R.L.

Atrezie anală + colobomă iriană bilaterală = s. „ochi de pisică".

Atrezia uterului + atrezia vaginului + amenoree = s. Rokitansky — Kuster — Hauser — Meyer.

Atrezia vaginului + atrezia uterului + amenoree = s. Rokitansky — Kuster — Hauser — Meyer.

Atrofie cutanată + anomalii dentare + anomalii oculare + surditate = s. Christ — Siemens.

Atrofie cutanată + nanism + discefalie („cap de pasăre") + anomalii dentare + hipotricoză + cataractă congenitală bilaterală = s. Hallerman — Streiff — François.

Autoagresivitate + encefalopatie cu caracter familial + tulburarea metabolismului purinelor = s. Lesch — Nyhan.

B.

Balanită + diaree + enantem și exantem scarlatinos = s. Hay.

Bloc atrio-ventricular + anomalii oculare + ataxie cerebeloasă + modificări caracteristice ale L.C.R. = s. Kearn-Sayre.

Brahicefalie + brahidactilie + nanism + microsferofakie = s. Marchesani.

Brahidactilie + brahicefalie + nanism + microsferofakie = s. Marchesani.

Brahimezofalangie + agenezia unilaterală a mușchiului mare pectoral + dismorfii scheletice = s. Poland.

Bronhopneumopatie + rinită supurată cronică + glomerulo-nefropatie = s. Wegener.

Bronșiectazii + etmoido-antrită + situs inversus = s. Kartagener.

C.

Calculoză urinară + dismorfii diverse + convulsii tonice = s. Albright — Martin.

Caractere feminoide de conformație a organismului + anomalii genitale = s. Reifenstein.

Cașexie + diaree cronică (cu sau fără steatoree) + modificări bioumorale caracteristice = s. de malabsorbție intestinală.

Cașexie progresivă + tumoare de hipotalamus = s. Russel.

Cataractă congenitală bilaterală + discefalie („cap de pasăre") + anomalii dentare + hipertricoză + atrofie cutanată = s. Hallerman — Streiff — François.

Cataractă congenitală bilaterală + oligofrenie + ataxie spinocerebeloasă = s Marinescu — Sjögren.

Cataractă congenitală + distrofia fanerelor = s. Sabouraud.

Cataractă congenitală + keratoză palmoplantară = s. Schäfer.

Cataractă congenitală + micromelie + anomalii osteo-articulare + anomalii ale tegumentelor și fanerelor = s. Conradi — Hünermann.

Cataractă congenitală + nanism + numeroase dismorfii = s. Maroteaux — Lamy.

Cataractă congenitală nucleară + surditate + cardiopatie congenitală = s. Greeg.

Cataractă congenitală + oligofrenie = s. Sjögren (Torsten).

Cataractă congenitală + poikilotermie = s. Rothmund.

Cataractă congenitală + sclerodermie + nanism + manifestări endocrine diverse = s. Werner.

Cataractă congenitală + teleangiectazii multiple = s. Nieden.

Cardiomiopatie obstructivă + lentiginoză difuză = s. „lentiginoză profuză și cardiomiopatie distructivă, cu sau fără tulburări de conductibilitate."

Cardiopatie congenitală + agenezie bilaterală a radiusului + trombocitopenie = s. Hall.

Cardiopatie congenitală + agenezie splenică + heterotaxie toraco-abdominală complexă = s. Ivemark.

Cardiopatie congenitală + anomalii scheletice = s. Holt — Oram.

Cardiopatie congenitală + nanism + dismorfii diverse = s. Noonan.

Cardiopatie congenitală + surditate + cataractă congenitală nucleară = s. Greeg.

Cianoză + dispnee + tahipnee + manifestări neurologice = s. de „detresă respiratorie".

Cianoză + somnolență + obezitate + secuse musculare + respirație periodică = s. Pickwick.

Cianoză + tahipnee + modificări radiologice pulmonare caracteristice = s. Wilson — Mikity.

Circulație venoasă superficială colaterală + ascită + hepatomegalie = s. Budd-Chiari.

Ciroză hepatică + splenomegalie + hipertensiune portală + hipersplenism = s. Banti.

Click mezosistolic + suflu telesistolic = s. Barlow.

Colaps brutal + tegumente cenușii + hipotermie (la prematurii tratați cu cloramfenicol) = s. cenușiu.

Colaps + deshidratare acută + vărsături + anomalii genitale + modificări bioumorale caracteristice = s. Debré-Fibiger.

Colobomă iriană bilaterală + atrezie anală = s. „ochi de pisică".

Conjunctivită + artrită + uretrită = s. Reiter.

Convulsii + accese de rîs + întîrzierea dezvoltării psihice + dismorfia feţei + ataxie cerebeloasă = s. copiilor cu aspect de „marionetă veselă".

Convulsii hipocalcemice + susceptibilitate crescută la infecţii + anomalii congenitale diverse + absenţa congenitală a timusului şi a glandelor paratiroide = s. Di George.

Convulsii + întîrzierea dezvoltării psihice = s. Lenoux — Gastaut.

Convulsii mioclonice + ataxia staticii şi kineticii + mişcări oculare anormale = s. opso-mioclonic.

Convulsii tetanice + dismorfii diverse + calculoză urinară = s. Albright — Martin.

Cretinism endemic + guşă nodulară + surditate congenitală = s. Pendred.

Criptorhidie + nanism disarmonic + obezitate + oligofrenie + hipotonie musculară generalizată = s. Prader — Willi.

Crize dureroase violente, nocturne, localizate la mîini = s. canalului carpian.

Crize epileptiforme + surditate + manifestări cardio-vasculare = s. Romano — Ward.

Crize vertiginoase paroxistice + surditate de percepţie + zgomote în urechi (acufene) = s. Ménière.

D.

Debilitate mentală + ansamblu plurimalformativ + modificări cromozomiale caracteristice = s. Edwards.

Debilitate mentală + hipertrofie staturală + ginecomastie + hipogenitalism + modificări cromozomiale caracteristice + exces de hormoni gonadotropi = s. Klinefelter.

Deficienţe în vorbire + indiferenţă faţă de mediul înconjurător + întîrzierea dezvoltării psihice = s. Kanner.

Deficit imunologic + manifestări hematologice + susceptibilitate crescută la infecţii = s. Bridge — Good — Berendes.

Deformări osoase ale membrelor inferioare + fracturi spontane + dureri osoase de tip reumatic = s. Milkman.

Degenerescenţă acută gravă a unor organe (rinichi, ficat) + encefalopatie acută = s. Reye.

Degenerescenţă pigmentară retiniană + surditate congenitală (de percepţie) = s. Usher.

Degenerescenţă pigmentară retiniană + surditate + nanism disarmonic + hipogenitalism = s. Alström.

Degenerescenţă tapeto-retiniană + întîrzierea dezvoltării psihice + sindrom celiac + acantocitoză = s. Bassen — Kornzweig.

Degenerescenţă tapeto-retiniană + surdimutitate = s. Amalric — Diallinas.

Dermatită cu aspect seboreic + eritem al feţei + eczemă buloasă pemfigoidă = s. Senear — Uscher.

Dermatoză pigmentară („incontinentia pigmenti") + manifestări oculare + manifestări neurologice = s. Bloch — Sulsberger.

Deshidratare acută + vărsături + colaps + anomalii genitale + modificări bioumorale caracteristice = s. Debré — Fibiger.

Deteriorare mentală progresivă + spasme „în flexie" + modificări caracteristice ale E.E.G. = s. West.

Diabet gluco-fosfo-aminat + rahitism vitaminorezistent + nanism = s. De Toni — Debré — Fanconi.

Diabet insipid + diabet zaharat + tulburări de vedere + tulburări de micţiune + hipoacuzie = s. Wolfram.

Diabet insipid + xantoame cutaneo-mucoase = s. Montgomery.

Diabet juvenil + nanism + hipogenitalism + obezitate + hepatomegalie + retinopatie diabetică = s. Mauriac.

Diabet zaharat insulinorezistent + hepatomegalie + lipoatrofie generalizată + hiperlipemie = s. Lawrence.

Diabet zaharat + nefropatie + retinopatie = s. Kimmelstiel — Wilson.

Diabet zaharat + tulburări de vedere + tulburări de micţiune + diabet insipid + hipoacuzie = s. Wolfram.

Diaree + alopecie + leziuni cutanate = s. Danbold — Closs.

Diaree + balanită + enantem şi exantem scarlatinos = s. Hay.

Diaree cronică (cu sau fără steatoree) + caşexie + modificări bioumorale caracteristice = s. de malabsorbţie intestinală.

Diaree + hipo- sau anaciditate gastrică + modificări biochimice caracteristice = s. Verner — Morrison.

Diaree + vărsături + alcaloză metabolică = s. „alcaloză congenitală cu diaree".

Diminuarea secreţiilor lacrimală şi salivară + tumefacţia glandelor salivare, lacrimale şi a ganglionilor linfatici latero-cervicali, submandibulari, occipitali și preauriculari = s. Miculicz.

Diminuarea reflexelor osteo-tendinoase + amiotrofii + fasciculații musculare = s. Wohlfart — Kugelberg — Welander.

Diplegie spastică + oligofrenie + cataractă congenitală = s. Sjögren (Torsten) — Larsson.

Discefalie („cap de pasăre“) + nanism + anomalii dentare + atrofie cutanată + hipertricoză + cataractă congenitală bilaterală = s. Hallerman — Streiff — Françoi.

Discondroplazie difuză + hemangiomatoză cutanată = s. Mafucci.

Disfagie dureroasă + anemie hipocromă = s. Pulmmer — Vinson.

Diskeratoză cutaneo-mucoasă + nanism + anemie = s. Zinsser — Cole — Engman.

Dismorfii ale coloanei + anomalii oculare + dismorfii faciale = s. Weyers — Thier.

Dismorfii ale extremităților + anomalii oculare + anomalii dentare = s. Meyer (Schwickerath).

Dismorfii ale extremităților + dismorfie cranio-facială + amiotrofie + manifestări articulare + manifestări cutanate = s. artrogripozei.

Dismorfii ale extremităților + dismorfii cranio-faciale + nanism + anomalii ale pilozității cranio-faciale + întîrziere psihică = s. De Lange.

Dismorfii ale scheletului + cardiopatie congenitală = s. Holt — Oram.

Dismorfia carpului + dismorfia craniană + dismorfia tarsului = s. Freeman-Sheldon.

Dismorfia coloanei vertebrale + dismorfia cranio-facială + anomalii oculare = s. Bertolotti.

Dismorfie craniană + anemie hiporegenerativă + nanism + hipogenitalism + întîrzierea dezvoltării psihice = s. Benjamin.

Dismorfie craniană („craniu în treflă“) + micromelie = s. Holtenmüller — Wiedermann.

Dismorfie craniană + dismorfia carpului + dismorfia tarsului = s. Freeman-Sheldon.

Dismorfie craniană + sindactilie = s. Apert.

Dismorfie cranio-facială + agenezie claviculară = s. Scheutauer — Pierre Marie — Sainton.

Dismorfii cranio-faciale + anomalii digitale = s. Saethre — Chotzen.

Dismorfii cranio-faciale + anomalii digitale + anomalii urogenitale = s. Gruber.

Dismorfii cranio-faciale + anomalii digitale + întîrzierea dezvoltării psihice = s. Rubinstein — Taybi.

Dismorfii cranio-faciale + anomalii oculare = s. Krause.

Dismorfii cranio-faciale + anomalii ocualre = s. Ullrich — Feichtiger.

Dismorfii cranio-faciale + anomalii oculare + dismorfii scheletice + modificări biochimice caracteristice = s. Scheie.

Dismorfii cranio-faciale + dismorfii ale coloanei + anomalii oculare = s. Bertolotti.

Dismorfii cranio-faciale + dismorfii ale extremităților + amiotrofii + manifestări articulare + manifestări cutanate = s. artrogripozei.

Dismorfie cranio-facială + dismorfii ale extremităților + nanism + anomalii ale pilozității cranio-faciale + întîrzierea dezvoltării psihice + s. de Lange.

Dismorfii cranio-faciale + anomalii vertebrale + obezitate + întîrzierea dezvoltării psiho-motorii = s. Cohen.

Dismorfii cranio-faciale + dismorfia extremităților + luxații congenitale multiple = s. Larsen.

Dismorfii cranio-faciale + dismorfii osteo-articulare + întîrzierea dezvoltării psihice = s. Langer — Giedon.

Dismorfii cranio-faciale + dismorfii scheletice = s. Jarcho — Levin.

Dismorfii cranio-faciale + dismorfii scheletice + anomalii ale dermatoglifelor + anomalii cromozomale caracteristice + întîrzierea dezvoltării psihice = s. trisomie 9 p.

Dismorfii cranio-faciale + dismorfii scheletice + întîrzierea dezvoltării psihomotorii + anomalii genitale + anomalii cromozomiale caracteristice = s. 49 XXXXX.

Dismorfii cranio-faciale + dismorfii scheletice + pubertate precoce + gigantism + modificări caracteristice ale dermatoglifelor + encefalopatie = s. Sotos.

Dismorfii cranio-faciale + țipăt ca „un mieunat de pisică“ + întîrzierea dezvoltării psiho-motorii + anomalii cromozomiale caracteristice = s. „mieunatului de pisică“.

Dismorfii diverse + calculoză urinară + convulsii tetanice = s. Albright — Martin.

Dismorfii diverse + nanism + cardiopatie congenitală = s. Noonan.

Dismorfiile extremităţilor + dismorfii cranio-faciale + luxaţii congenitale multiple = s. Larsen.

Dismorfiile extremităţilor + dismorfii faciale + anomalii genitale + nanism = s. Aarskog.

Dismorfii faciale + accese de rîs + convulsii + întîrzierea dezvoltării psihice + ataxie cerebeloasă = s. copiilor cu aspect de „marionetă veselă".

Dismorfii faciale + agenezie renală bilaterală = s. Potter.

Dismorfii faciale + anomalii orale + anomalii digitale = s. Papillon Léage — Psaume.

Dismorfii faciale + anomalii oculare + dismorfii ale coloanei vertebrale = s. Weyers — Thier.

Dismorfii faciale + dismorfiile extremităţilor + anomalii genitale + nanism = s. Aarskog.

Dismorfii faciale + dismorfii scheletice + întîrzierea dezvoltării psihice + anomalii cromozomice caracteristice = s. cromozomului 15 inelar.

Dismorfii faciale + dismorfii scheletice + manifestări neuropsihice = s. Albright-Bantam.

Dismorfii faciale + dismorfii scheletice + nanism + miatonie = s. Schwartz — Jampel.

Dismorfii faciale + displazia extremităţilor + accelerarea maturaţiei osoase + întîrzierea dezvoltării psiho-motorii = s. Marshall — Smith — Weaver.

Dismorfii faciale + întîrzierea dezvoltării psihice + anomalii viscerale = s. Zellweger

Dismorfii faciale + întîrzierea dezvoltării psihice + nanism = s. Wolf Hirschhorn.

Dismorfii faciale + nanism + anomalii oculare + manifestări neurologice + modificări bioumorale caracteristice = s. Lowe.

Dismorfii faciale + stenoză valvulară pulmonară + întîrzierea dezvoltării psihice = s. Williams — Beuren.

Dismorfia membrelor + dismorfii cranio-faciale + obezitate + întîrzierea dezvoltării psiho-motorii = s. Cohen.

Dismorfia membrelor + anomalii renale + fisură traheo-esofagiană + atrezie anală + anomalii vertebrale + anomalii auriculare = s. V.A.C.T.E.R.L.

Dismorfii numeroase + întîrzierea dezvoltării psihice + anemie hipocromă = s. Benjamin.

Dismorfii numeroase şi diverse + nanism + cataractă congenitală = s. Maroteaux — Lamy.

Dismorfii numeroase şi diverse + neuromatoza mucoaselor + hipertensiune arterială = s. Sipple.

Dismorfii numeroase şi diverse + encefalopatie + nanism = s. Smith — Lemli — Opitz.

Dismorfii osoase + sinostoza vertebrelor cervicale + manifestări neurologice = s. Klippel — Feil.

Dismorfii osteo-articulare + dismorfii cranio-faciale + întîrzierea dezvoltării psihice = s. Langer — Giedon.

Dismorfii scheletice + brahimezofalangie + agenezia unilaterală a muşchiului mare pectoral = s. Poland.

Dismorfii scheletice + dismorfii cranio-faciale = s. Jarcho — Levin.

Dismorfii scheletice + dismorfii cranio-faciale + anomalii ale dermatoglifelor + întîrzierea dezvoltării psihice + anomalii cromozomice caracteristice = s. trisomie 9 p.

Dismorfii scheletice + dismorfii cranio-faciale + anomalii oculare + modificări biochimice caracteristice = s. Scheie.

Dismorfii scheletice + dismorfii cranio-faciale + întîrzierea dezvoltării psiho-motorii + anomalii genitale + anomalii cromozomiale caracteristice = s. 49 XXXXX.

Dismorfii scheletice + dismorfii cranio-faciale + pubertate precoce + gigantism + encefalopatie + anomalii caracteristice ale dermatoglifelor = s. Sotos.

Dismorfii scheletice + dismorfii faciale + întîrzierea dezvoltării psihice + anomalii cromozomiale caracteristice = s. cromozomului 15 inelar.

Dismorfii scheletice + dismorfii faciale + nanism + miotonie = s. Schwartz — Jampel.

Dismorfii scheletice + dismorfii faciale + manifestări neuropsihice = s. Albright-Bantam.

Dismorfia tarsului + dismorfia carpului + dismorfii craniene = s. Freeman — Scheldon

Displazii costale + micrognatism + întîrzierea dezvoltării psihice = s. cerebro-costo-mandibular.

Displazia extremităţilor + dismorfii faciale + accelerarea maturaţiei osoase + întîrzierea dezvoltării psiho-motorii = s. Marschall — Smith — Weaver.

Displazii osteo-musculare + paralizie oculo-motorie + paralizie facială bilaterală = s. Moebius.

Displazii scheletice progresive + întîrzierea dezvoltării psihice = s. Lenz — Majewski.

Dispnee + tahipnee + cianoză + manifestări neurologice = s. de detresă respiratorie.

Distopia punctelor lacrimale + heterocromie iriană + albinism + surditate congenitală = s. Waardenburg — Klein.

Displazia bazinului + distrofie toracică + micromelie = s. Jeune.

Displazia părului, unghiilor și dinților + nanism + polidactilie + anomalii congenitale cardiace = s. Ellis — Van Creveld.

Distrofia fanerelor + cataractă congenitală = s. Sabouraud.

Distrofia fanerelor + nistagmus congenital + întîrzierea dezvoltării psihice + veruci cutanate = s. Bosch (Van den).

Distrofia părului + encefalopatia severă + acrocianoză = s. Menkes.

Distrofia toracelui + displazia bazinului + micromelie = s. Jeune.

Dureri abdominale + vărsături + hemoragie digestivă + endoscopie pozitivă = s. Mallory — Weiss.

Dureri nocturne la nivelul pumnului + tulburări senzitive și motorii la nivelul degetelor de la mîini = s. canalului carpian.

Dureri osoase de tip reumatic la membre + deformări osoase la membrele inferioare + fracturi spontane = s. Milkman.

Dureri vii parieto-temporale + otoree purulentă unilaterală + strabism sau diplopie = s. Gradenigo.

Dureri violente la locul injecției i.m., după unele medicamente + ischemie cutanată în jurul locului de injectare, cu aspect livid sau marmorat = s. Nicolau.

E.

Eczemă + hemoragii prin trombocitopenie + susceptibilitate crescută la infecții = s. Wiskott — Aldrich.

Eczemă + suprainfecție cu virus herpetic sau cu virusul vaccinei = s. Kaposi — Juliusberg.

Edeme ale membrelor + polinevrită = s. Debré — Marie J.

Edeme + anemie + susceptibilitate crescută la infecții + întîrziere pondero-staturală + modificări bioumorale caracteristice = s. pierderii intestinale de proteine.

Edeme generalizate + modificări biochimice caracteristice = s. nefrotic.

Edem trofic al membrelor + infantilism genital + adipozitate excesivă la membrele inferioare = s. Nonne — Milroy Meige.

Encefalopatie + anomalii ale dermatoglifelor + gigantism + pubertate precoce + dismorfii cranio-faciale + dismorfii scheletice = s. Sotos.

Encefalopatie acută + degenerescență gravă a unor organe (rinichi, ficat) = s. Reye.

Encefalopatie convulsivantă + nanism + hipotermie spontană, recidivantă = s. Shapiro — Williams — Plum.

Encefalopatie cu caracter familial + autoagresivitate + tulburarea metabolismului purinelor = s. Lesch — Nyham.

Encefalopatie infantilă + nanism + dismorfii numeroase și diverse = s. Smith-Lemli — Opitz.

Encefalopatii severe + dismorfia părului + acrocianoză = s. Menkes.

Endocardită + lupus eritematos diseminat (confirmat) = s. Libman — Sacks.

Endoscopie pozitivă + dureri abdominale + vărsături + hemoragie digestivă = s. Mallory — Weiss.

Enoftalmie + mioză + ptoză palpebrală = s. Bernard (Claude) — Horner.

Epidermoliză buloasă masivă + leziuni inflamatorii oculare + stare generală alterată = s. Lyell.

Eritem al feței + dermatită cu aspect seboreic + erupție buloasă pemfigoidă = s. Senear — Uscher.

Eritem teleangiectazic congenital + nanism + fotosensibilitate = s. Bloom.

Erupție buloasă pemfigoidă + dermatită cu aspect seboreic + eritem al feței = s. Senear — Uscher.

Erupție eritematoasă fugace + febră + manifestări articulare = s. Wissler — Fanconi.

Etmoidoantrită + situs inversus + bronșiectazie = s. Kartagener.

Examene bacteriologice și hematologice negative + tuse caracteristică = s. tusei convulsive.

Exantem + inflamație difuză a mucoaselor + alterarea stării generale = s. Stevens — Johnson.

Exantem și enantem scarlatinos + diaree + balanită = s. Hay.

Exoftalmie + oftalmoplegie + paralizie in teritoriul nervului trigemen = s. Bonnet P. — Bonnet I.

F.

Facies acromegalic + pliuri cutanate mari (falduri) + leucom cornean = s. Rosenthal — Kloepfer.

Facies caracteristic („cap de pasăre“) + nanism + oligofrenie = s. Seckel.
Facies mongoloid + albinism + surditate congenitală = s. Mende.
Facies mongoloid + întîrzierea dezvoltării psihomotorii + anomalii cromozomale caracteristice = s. Down.
Febră (de origine centrală) + astazie + hipotonie musculară generalizată + obezitate = s. Foerster.
Febră + erupție eritematoasă fugace + manifestări articulare = s. Wissler — Fanconi.
Febră + noduli cutanați = s. Weber — Christian.
Fibrilații musculare + amiotrofii + diminuarea reflexelor osteo-tendinoase = s. Wohlfart — Kugelberg — Welander.
Fistulă traheo-esofagiană + atrezie anală + anomalii vertebrale + anomalii renale + dismorfii ale membrelor + anomalii auriculare = s. V.A.C.T.E.R.L.
Fisură palatină + polidactilie + meningoencefalocel + anomalii chistice renale = s. Meckel.
Fisură velo-palatină + glosoptoză + micrognație = s. Robin (Pierre).
Fotosensibilitate + eritem telangiectazic congenital + nanism = s. Bloom.
Fracturi, arsuri, răniri (la copiii maltratați) + modificări de comportament psihic = s. Silverman.
Fracturi multiple ale oaselor lungi + sclerotice albastre + surditate = s. Lobstein.
Fracturi spontane + deformări osoase ale membrelor inferioare + dureri osoase de tip reumatic, localizate la membre = s. Milkman.

G.

Gigantism + macroglosie + omfalocel + visceromegalie + manifestări neurologice = s. Wiederman — Beckwith.
Gigantism + pubertate precoce cu microgenitosomie = s. Pellizzi.
Gigantism + pubertate precoce + dismorfii cranio-faciale + dismorfii scheletice + encefalopatie + anomalii caracteristice ale dermatoglifelor = s. Sotos.
Ginecomastie + hipertrofie staturală + hipogonadism + debilitate mentală + modificări cromozomice caracteristice + exces de hormoni gonadotropi = s. Klinefelter.
Glosoptoză + micrognație + fisură velo-palatină = s. Robin (Pierre).
Glomerulonefrită acută + manifestări pulmonare de tip hemoragic + tulburări hematologice + tulburări imunologice = s. Goodpasture.
Glomerulonefropatie + rinită supurată + bronhopneumopatie = s. Wegener.
Gușă nodulară + surditate congenitală + cretinism endemic = s. Pendred.

H.

Hemangiomatoză cutanată + discondroplazie difuză = s. Mafucci.
Hemangiom cavernos cutan + hemangiom rectosigmoidian = s. Bean.
Hemangiom cutanat congenital + anemie + purpură trombocitopenică = s. Kasabach — Merritt.
Hemangiom rectosigmoidian + hemangiom cavernos cutan = s. Bean.
Hemeralopie + pete alb-galbene pe tegumente = s. Uyemura.
Hemoragii digestive + vărsături + dureri abdominale + endoscopie pozitivă = s. Mallory — Weiss.
Hemoragii cutaneo-mucoase + stare generală profund alterată + septicemie meningococică = s. Waterhouse — Friderichsen.
Hemoragii difuze + consumpția factorilor plasmatici ai coagulării + trombuși fibrinoși intravasculari = sindrom de coagulare diseminată intravasculară (S.C.D.I.)
Hemoragii prin trombocitopenie + eczemă + susceptibilitate crescută la infecții = s. Wiskott — Aldrich.
Hepatomegalie + ascită + circulație venoasă superficială colaterală = s. Budd-Chiari.
Hepatomegalie + lipoatrofie generalizată + diabet zaharat insulinorezistent + hiperlipemie = s. Lawrence.
Hepatomegalie + obezitate + nanism + hipogenitalism + retinopatie diabetică + diabet juvenil = s. Mauriac.
Hepatomegalie + splenomegalie + adenopatii ganglionare regionale + noduli cutanați sau eritrodermie descuamativă = s. Brill — Symmers.
Hepato-splenomegalie + adenopatii ganglionare limfatice + manifestări oculare + modificări bioumorale caracteristice = s. Waldenström.
Hernie hiatală + întîrzierea dezvoltării psiho-motorii + meliturie = s. Moncrieff.
Heterocromie iriană + surditate congenitală + distopia punctelor lacrimale + albinism = s. Waardenburg — Klein.
Heterotaxie toraco-abdominală complexă + cardiopatie congenitală + agenezie splenică = s. Ivemark.
Hidrocefalie congenitală + anomalii ale policelor + anomalii oculare = s. Bickers — Adams.

Hidrocefalie malformativă obstructivă = s. Dandy — Walker.

Hipereozinofilie sanguină + infiltrat pulmonar + modificări radiologice pulmonare necaracteristice = s. Löffler.

Hiperelasticitate cutanată + hiperlaxitate articulară = s. Ehlers — Danlos.

Hiperkeratoză palmo-plantară + alopecie = s. Splanlang — Tappeiner.

Hiperlaxitate articulară + hiperelasticitate cutanată = s. Ehlers — Danlos.

Hiperpigmentație cutanată neuniformă + manifestări oculare + manifestări hematologice caracteristice = s. Chediak-Higashi.

Hiperpigmentație cutanată reticulară + hipersudorație = s. Naegeli.

Hiperplazia glandelor lacrimale, salivare și submaxilare + tumefacția glandelor parotide + pareză facială = s. Heerfordt.

Hiperclarități pulmonare unilaterale + afecțiuni acute bronhopulmonare = s. Mac Leod.

Hipersecreție acidă gastrică + ulcer gastro-duodenal + tumoare pancreatică = s. Zollinger — Ellison.

Hipersexualitate + hipersomnie + tulburări de comportament + polifagie = s. Kleine — Levin.

Hipersomnie + tulburări de comportament + hipersexualitate + polifagie = s. Kleine — Levin.

Hipersonoritate în hipocondrul drept + anomalii de poziție ale intestinului (evident radiologic) = s. Chilaiditi.

Hipersplenism + hipertensiune portală + ciroză hepatică + splenomegalie = s. Banti.

Hipertelorism + lentiginoză + modificări E.E.G. + stenoza arterei pulmonare + anomalii genitale + tulburări neurosenzitive + întîrzierea dezvoltării psihice = s. L.E.O.P.A.R.D.

Hipertrofia cordului + insuficiență cardiorespiratorie gravă la nou-născut = s. Kugel — Stoloff.

Hipertrofie staturală + ginecomastie + hipergenitalism + debilitate mintală + modificări cromozomiale caracteristice + exces de hormoni gonadotropi = s. Klinefelter.

Hipertensiune arterială + anemie hemolitică + nefropatie acută hematurică + manifestări hemoragice prin trombocitopenie + manifestări neurologice = s. Gasser.

Hipertensiune arterială + astenie + modificări bioumorale caracteristice = s Conn.

Hipertensiune arterială + manifestări neurologice = s. Liddle.

Hipertensiune arterială + obezitate + hipogenitalism + manifestări neurologice + manifestări psihice = s. Cushing.

Hipertensiune arterială + neuromatoza mucoaselor + dismorfii numeroase = s. Sipple.

Hipertensiune portală + ciroză hepatică + splenomegalie + hipersplenism = s. Banti.

Hipergenitalism + obezitate + hipertensiune arterială + manifestări neurologice + manifestări psihice = s. Cushing.

Hipoacuzie + diabet zaharat + diabet insipid + tulburări de vedere + tulburări de micțiune = s. Wolfram.

Hipoacuzie + vertij Ménière + keratită interstițială = s. Cogan.

Hipogenitalism + anemie hiporegenerativă + dismorfie craniană + nanism + întîrzierea dezvoltării psihice = s. Benjamin.

Hipogenitalism + hipertrofie staturală + ginecomastie + debilitate mintală + modificări cromozomiale caracteristice + exces de hormoni gonadotropi = s. Klinefelter.

Hipogenitalism + nanism disarmonic + surditate + degenerescență pigmentară retiniană = s. Alström.

Hipogenitalism + nanism + obezitate + surditate + întîrzierea dezvoltării psihice = s. Alström.

Hipogenitalism + obezitate + nanism + hepatomegalie + retinopatie diabetică + diabet juvenil = s. Mauriac.

Hipogenitalism + polidactilie + obezitate + retinită pigmentară + întîrzierea dezvoltării psihice = s. Laureence — Moon — Biedl.

Hipoplazia musculaturii feței + hipoplazia orificiilor craniofaciale + rinofonie = s. Sedlačkova.

Hipoplazii sau aplazii musculare + ankiloze sau deformări articulare = s. Rocher — Scheldon.

Hipoplazia orificiilor cranio-faciale + hipoplazia musculaturii feței + rinofonie = s. Sedlačkova.

Hipo- sau anaclorhidrie gastrică + diaree + modificări biochimice caracteristice = s. Verner — Morrison.

Hiposudorație + hiperpigmentație cutanată reticulară = s. Naegeli.

Hipotermie + colaps brutal + tegumente cenușii, la prematurii tratați cu cloramfenicol = sindrom cenușiu.

Hipotermie spontană recidivantă + nanism + encefalopatie convulsivantă = s. Shapiro — Williams — Plum.

Hipotonie musculară generalizată + astenie + obezitate + febră (de origine centrală) = s. Foerster.

Hipotonie musculară generalizată + criptorhidie + nanism disarmonic + obezitate + oligofrenie = s. Praeder — Willi.

Hipotricoză + atrofie cutanată + anomalii dentare + nanism + discefalie („cap de pasăre") + cataractă congenitală bilaterală = s. Hallerman — Streiff — François.

Hirsutism + amenoree primară + sterilitate = s. Stein — Leventhal.

I.

Icter cronic benign + modificări bioumorale caracteristice = s. Dubin — Johnson.

Icter cronic familial, accentuat la efort sau la emoții + bilirubinemie conjugată crescută = s. Rotor.

Icter (la nou-născut) + modificări bioumorale caracteristice = s. icteric al nou-născutului.

Idioție + ihtioză congenitală = s. Rud.

Idioție + xerodermie pigmentară = s. Sanctis — Caccione.

Ihtioză congenitală + idioție = s. Rud.

Ihtioză congenitală + leziuni distrofice corneene + manifestări alergice polimorfe = s. Savin.

Ihtioză congenitală + oligofrenie + diplegie spastică = s. Sjögren (Torsten) — Larsson.

Indiferență la durere + manifestări neurologice + manifestări neurovegetative = s. indiferenței congenitale la durere.

Indiferență față de mediul înconjurător + deficiență în vorbire + întîrzierea dezvoltării psihice = s. Kanner.

Infantilism genital + amenoree primară + nanism + pterigium colli + multiple manifestări congenitale = s. Turner.

Infantilism genital + edem trofic al membrelor + adipozitate excesivă la membrele inferioare = s. Nonne — Milroy — Meige.

Infantilism sexual + nanism + întîrzierea dezvoltării psihice + pterigium colli = s. Ullrich — Bonnevie.

Infecții acute ale căilor respiratorii superioare + torticolis = s. Grisel.

Infecții (diverse) + adenopatii regionale + manifestări cutanate = s. Bridge — Good — Berendes.

Infiltrat pulmonar + hipereozinofilie sanguină + modificări radiologice pulmonare necaracteristice = s. Löffler.

Inflamația difuză a mucoaselor + exantem + alterarea stării generale = s. Stevens — Johnson.

Insuficiență cardiorespiratorie acută particulară = s. Mendelsohn.

Insuficiență cardiorespiratorie gravă (la nou-născut) + hipertrofia cordului = s. Kugel — Stoloff.

Insuficiență hipoparatiroidiană + insuficiență suprarenală + moniliază cutanată = s. Whitaker.

Insuficiență mitrală + surditate + anomalii osteo-articulare = s. Forney.

Insuficiență renală acută traumatom + șoc = s. Bywaters.

Insuficiență respiratorie cronică progresivă + aspect radiologic pulmonar caracteristic = s. Hamman — Rich.

Insuficiență respiratorie progresivă la nou-născut + aspect radiologic pulmonar caracteristic = s. membranei hialine.

Insuficiență suprarenală + insuficiență hipoparatiroidiană + moniliază cutanată = s. Whitaker.

Întîrzierea dezvoltării pondero-staturale + anemie + susceptibilitate crescută la infecții + edeme + modificări bioumorale caracteristice = s. pierderii intestinale de proteine.

Întîrzierea dezvoltării psihice + anemie hipocromă + numeroase dismorfii = s. Benjamin.

Întîrzierea dezvoltării psihice + anomalii ale dermatoglifelor + dismorfii scheletice + dismorfii cranio-faciale + anomalii cromozomice caracteristice = s. trisomie 9 p.

Întîrzierea dezvoltării psihice + ansamblu plurimalformativ + modificări cromozomale caracteristice = s. Laurent (Colette).

Întîrzierea dezvoltării psihice + convulsii = s. Lenox — Gastaut.

Întîrzierea dezvoltării psihice + degenerescență tapeto-retiniană + sindrom celiac + acantocitoză = s. Bassen — Kornzweig.

Întîrzierea dezvoltării psihice + dismorfie cranio-facială + dismorfii ale extremităților + nanism + anomalii ale pilozității cranio-faciale = s. De Lange.

Întîrzierea dezvoltării psihice + dismorfie cranio-facială + dismorfii osteo-articulare = s. Langer — Giedon.

Întîrzierea dezvoltării psihice + dismorfia extremităților + dismorfii faciale + accelerarea maturației osoase = s. Marschall — Smith — Weaver.

Întîrzierea dezvoltării psihice + dismorfii faciale + accese de rîs + ataxie cerebeloasă + convulsii = s. copiilor cu aspect de „marionetă veselă".

Întîrzierea dezvoltării psihice + dismorfii faciale + dismorfii scheletice + anomalii cromozomiale caracteristice = s. cromozomului 15 inelar.

Întîrzierea dezvoltării psihice + dismorfii faciale + anomalii viscerale = s. Zellweger.

Întîrzierea dezvoltării psihice + displazii costale + micrognatism = s. cerebro-costo-mandibular.

Întîrzierea dezvoltării psihice + displazii scheletice progresive = s. Lenz — Majevski.

Întîrzierea dezvoltării psihice + hipertelorism + lentiginoză + stenoza arterei pulmonare + anomalii genitale + tulburări neurovegetative + modificări E.E.G. = s. L.E.O.P.A.R.D.

Întîrzierea dezvoltării psihice + hipogenitalism + anemie hiporegenerativă + dismorfie craniană + nanism = s. Benjamin.

Întîrzierea dezvoltării psihice + hipogenitalism + polidactilie + obezitate + retinită pigmentară = s. Laurence — Moon — Biedl.

Întîrzierea dezvoltării psihice + indiferență față de mediul înconjurător + dificultăți în vorbire = s. Kanner.

Întîrzierea dezvoltării psihice + infantilism sexual + nanism + pterigium colli = s. Ullrich — Bonnevie.

Întîrzierea dezvoltării psihice (la copil) + malformații diverse (la copil) + alcoolism cronic (la mamă) = s. copiilor născuți din mame alcoolice.

Întîrzierea dezvoltării psihice + manifestări neurologice + manifestări neurovegetative = s. Riley.

Întîrzierea dezvoltării psiho-motorii + obezitate + dismorfii cranio-faciale + dismorfii ale vertebrelor = s. Cohen.

Întîrzierea dezvoltării psiho-motorii + dismorfii cranio-faciale + țipăt ca un „mieunat de pisică“ + modificări cromozomale caracteristice = s. „mieunatului de pisică“.

Întîrzierea dezvoltării psiho-motorii + dismorfii scheletice + dismorfii cranio-faciale + anomalii genitale + anomalii cromozomale caracteristice = s. 49 XXXXX.

Întîrzierea dezvoltării psiho-motorii + facies mongoloid + anomalii cromozomale caracteristice = s. Down.

Întîrzierea dezvoltării psiho-motorie + hernie hiatală + meliturie = s. Moncrieff.

Întîrzierea dezvoltării psihice + nistagmus congenital + distrofia fanerelor + veruci cutanate = s. Bosch (Van den).

Întîrzierea dezvoltării psihice + nanism + dismorfie craniofacială + anomalii genitale = s. Rubinstein — Taybi.

Întîrzierea dezvoltării psihice + nanism + dismorfii faciale = s. Wolf — Hirschhorn.

Întîrzierea dezvoltării psihice + retinită pigmentară + ataxie cerebeloasă + polinevrită cronică = s. Refsum.

Întîrzierea dezvoltării psihice + retinită pigmentară + manifestări neurologice + sindrom celiac + tulburări hematologice = s. Bassen — Kornzweig.

Întîrzierea dezvoltării psihice + stenoza arterei pulmonare + pete cutanate „cafea cu lapte“ = s. petelor „cafea cu lapte“ și stenoză pulmonară.

Întîrzierea dezvoltării psihice + stenoză valvulară pulmonară + dismorfia feței = s. Williams — Beuren.

Întîrzierea dezvoltării psihice + surditate + hipogenitalism + nanism + obezitate = s. Alström.

Întîrzierea pubertății + anemie primară = s. Klotz.

Ischemie cutanată în jurul locului de injectare a unor medicamente + durere violentă la locul injecției i.m. = s. Nicolau.

K.

Keratită interstițială + vertij Ménière + hipoacuzie = s. Cogan.

Keratită neuroparalitică + oftalmoplegie + pareză în teritoriul nervului trigemen = s. Foix.

Keratoză palmo-plantară + cataractă congenitală = s. Schäfer.

L.

Lentiginoză difuză + cardiopatie obstructivă = s. lentiginoză profuză și cardiopatie obstructivă, cu sau fără tulburări de conductibilitate.

Lentiginoză + modificări ale E.K.G. + hipertelorism + stenoza arterei pulmonare + anomalii genitale + întîrzierea dezvoltării psihice + tulburări neurovegetative = s. L.E.O.P.A.R.D.

Lentiginoză periorificială + polipoză digestivă = s. Peutz — Touraine — Jeghers.

Lentiginoză profuză + tulburări de conductibilitate cardiacă = s. lentiginoză profuză cu tulburări de conductibilitate.

Leucom cornean + pliuri cutanate mari (falduri) + facies acromegalic = s. Rosenthal — Kloepfer.

Leziuni ale mucoaselor + leziuni cutanate + adenopatii = s. muco-cutaneo-ganglionar.

Leziuni cutanate diverse + alopecie + diaree = s. Danbold — Closs.

Leziuni cutanate + leziuni ale mucoaselor + adenopatii = s. muco-cutaneo-ganglionar.

Leziuni distrofice corneene + ihtioză congenitală + manifestări alergice polimorfe = s. Savin.

Leziuni oculare diverse + aftoză bucală + aftoză genitală = s. Behçet.

Leziuni oculare inflamatorii + epidermoliză buloasă masivă + stare generală profund alterată = s. Lyell.

Lipoatrofie generalizată + hepatomegalie + diabet zaharat insulinorezistent + hiperlipemie = s. Lawrence.

Luxații congenitale multiple + dismorfii cranio-faciale + dismorfii ale extremităților = s. Larsen.

M.

Macroglosie + gigantism + omfalocel + visceromegalie + manifestări neurologice = s. Wiederman — Beckwith.

Macromelie + angiom superficial cranio-facial + varice ale membrelor = s. Klippel — Trenaunay.

Malformații diverse (la copil) + întîrzierea dezvoltării psihice (la copil) + alcoolismul cronic (la mamă) = s. copiilor născuți din mame alcoolice.

Manifestări alergice polimorfe + leziuni distrofice corneene + ihtioză congenitală = s. Savin.

Manifestări articulare + erupție eritematoasă fugace + febră = s. Wissler — Fanconi.

Manifestări articulare + distrofie cranio-facială + dismorfia extremităților + amiotrofie + manifestări cutanate = s. artrogripozei.

Manifestări cardio-circulatorii + paralizia respirației + paralizie de tip flasc a musculaturii extremităților = s. Landry.

Manifestări cardio-vasculare + crize epileptiforme + surditate = s. Romano — Ward.

Manifestări cutanate diverse + polipoză difuză a tubului digestiv = s. Cronkhité — Canada.

Manifestări cutanate + manifestări articulare + dismorfie cranio-facială + dismorfia extremităților + amiotrofie = s. artrogripozei.

Manifestări cutanate (variate) + adenopatii regionale + infecții (diverse) repetate = s. Bridge — Good — Berendes.

Manifestări endocrine diverse + cataractă congenitală + sclerodermie = s. Werner.

Manifestări generale și neurologice după injecții cu preparate de benzatin penicilină = s. Hoigné.

Manifestări hemoragice prin trombocitopenie + anemie hemolitică + nefrită acută hematurică + hipertensiune arterială + manifestări neurologice = s. Gasser (hemolitie-uremie).

Manifestări neurologice + anemie hemolitică + nefropatie acută hematurică + hemoragii prin trombocitopenie + hipertensiune arterială = s. Gasser (hemolitie-uremie).

Manifestări neurologice + anemie hemolitică + purpură trombocitopenică = s. Moschcowitz.

Manifestări neurologice + anevrism unilateral al feței + anevrism unilateral al retinei = s. Bonnet — Dechaume — Blanc.

Manifestări neurologice + angiom coroidian + angiomatoză cutanată = s. Sturge — Weber — Krabbe.

Manifestări neurologice + angiom retinian + angiom cutanat = s. Hippel — Lindau.

Manifestări neurologice + anomalii oculare + anomalii cutanate = s. Bogaert (Van) — Divry.

Manifestări neurologice + cianoză + tahipnee + dispnee = sindrom de detresă respiratorie.

Manifestări neurologice + disociație albuminocitologică în L.C.R. = s. Guillain — Barré.

Manifestări neurologice + hipertensiune arterială = s. Liddle.

Manifestări neurologice + hipertensiune arterială + obezitate + hipogenitalism + manifestări psihice = s. Cushing.

Manifestări neurologice + manifestări neurovegetative + întîrzierea dezvoltării psihice = s. Riley.

Manifestări neurologice + manifestări oculare + anomalii osteoarticulare = s. Passow.

Manifestări neurologice + nanism + dismorfie craniană + anomalii oculare + modificări bioumorale caracteristice = s. Lowe.

Manifestări neurologice + poikilodermie + tulburări funcționale oculare = s. Bogaert (Van) — Divry.

Manifestări neurologice + retinită pigmentară + întîrzierea dezvoltării psihice + sindrom celiac + tulburări hematologice = s. Bassen — Kornzweig.

Manifestări neurologice + sinostoza vertebrelor cervicale + anomalii osoase = s. Klippel — Feil.

Manifestări neurologice + spina bifida + mielomeningocel + aspect radiografic cranio-cervical caracteristic = s. Arnold-Chiari.

Manifestări neurologice + visceromegalie + omfalocel + gigantism + macroglosie = s. Weiderman — Beckwith.

Manifestări neuropsihice + dismorfii faciale + dismorfii scheletice = s. Albright — Bantam.

Manifestări neurovegetative la bolnavi în poziţie ortostatică = sindromul ortostatic.

Manifestări neurovegetative + manifestări neurologice + întîrzierea psihică = s. Riley.

Manifestări oculare funcţionale + manifestări neurologice + poikilodermie = s. Bogaert (Van) — Divry.

Manifestări oculare + hepato-splenomegalie + adenopatii limfatice + modificări bioumorale caracteristice = s. Waldenström.

Manifestări oculare + manifestări neurologice + anomalii osteoarticulare = s. Passow.

Manifestări oculare + hiperpigmentaţie cutanată neuniformă + manifestări hematologice caracteristice = s. Chediak-Higashi.

Manifestări pulmonare de tip hemoragic + glomerulonefrita acută + tulburări hematologice + tulburări imunologice = s. Goodpasture.

Manifestări psihice + manifestări neurologice + hipertensiune arterială + hipogenitalism = s. Cushing.

Manifestări trofice cutanate şi ale fanerelor + xerostomie + xeroftalmie + artrită reumatoidă = s. Sjögren (Henrich).

Melanoză cutanată + melanoză oculară = s. Cavka.

Melanoză oculară + melanoză cutanată = s. Cavka.

Meliturie + hernie hiatală + întîrzierea dezvoltării psihomotorii = s. Moncrieff.

Meningoencefalocel + polidactilie + fisură palatină + anomalii kistice renale = s. Meckel.

Miatonie + nanism + distrofii faciale + dismorfii scheletice = s. Schwartz — Jampel.

Micrognatism + adactilie + aglosie = s. aglosie — adactilie.

Micrognatism + displazii costale + întîrzierea dezvoltării psihice = s. cerebro — costo — mandibular.

Micrognatism + glosoptoză + fisură velopalatină = s. Robin Pierre.

Micromelie + anomalii osteo-articulare + cataractă congenitală + anomalii cutanate şi ale fanerelor = s. Conradi — Hünermann.

Micromelie + dismorfie craniană („craniu în treflă“) = s. Holtenmüller — Wiedermann.

Micromelie + displazia bazinului + distrofie toracică = s. Jeune.

Microsferofakie + nanism + brahidactilie + brahicefalie = s. Marchesani.

Mielomeningocel + spina bifida + manifestări neurologice + aspect radiologic cranio-cervical caracteristic = s. Arnold-Chiari.

Mioză + ptoză palpebrală + enoftalmie = s. Bernard (Claude) — Horner.

Mişcări oculare anormale + ataxia staticii şi kineticii + convulsii mioclonice = s. opso-mioclonic.

Modificări biochimice caracteristice + diaree + hipo- sau anaclorhidrie = s. Verner — Morrison.

Modificări biochimice caracteristice + dismorfii scheletice + dismorfii cranio-faciale + anomalii oculare = s. Scheie.

Modificări biochimice caracteristice + edeme generalizate = s. nefrotic.

Modificări biochimice umorale + amenoree primară = s. ovarelor rezistente la gonadotrofine.

Modificări bioumorale caracteristice + icter cronic benign = s. Dubin — Johnson.

Modificări caracteristice ale dermatoglifelor + distrofii cranio-faciale + dismorfii scheletice + gigantism + pubertate precoce + encefalopatie = s. Sotos.

Modificări caracteristice ale L.C.R. + anomalii oculare + ataxie cerebeloasă + bloc atrio-ventricular = s. Kearns — Sayre.

Modificări cromozomale caracteristice + ansamblu plurimalformativ + întîrzierea dezvoltării psihice = s. Laurent (Colette).

Modificări cromozomale caracteristice + debilitate mintală + ansamblu plurimalformativ = s. Edwards.

Modificări cromozomale caracteristice + debilitate mintală + hipertrofie staturală + ginecomastie + hipogenitalism + exces de hormoni gonadotropi = s. Klinefelter.

Modificări cromozomale caracteristice + dismorfii cranio-faciale + ţipăt ca un „mieunat de pisică“ + întîrzierea dezvoltării psiho-motorii = s. „mieunatului de pisică“.

Modificări de comportament psihic + fracturi, arsuri şi răniri (la copii maltrataţi) = s. Silverman.

Modificări E.E.G. + anomalii oculare + nanism = s. Kaplan — Grumbach — Hoyt.

Modificări E.E.G. + lentiginoză + hipertelorism + stenoza arterei pulmonare +

anomalii genitale + întîrzierea dezvoltării psihice + tulburări neuro-senzitive = s. L.E.O.P.A.R.D.

Modificări hematologice + susceptibilitate crescută la infecţii + deficit imunologic = s. Bridge — Good — Berendes.

Modificări radiologice pulmonare necaracteristice + infiltrat pulmonar + hipereozinofilie sanguină = s. Löffler.

Moniliază cutanată + insuficienţă suprarenală + insuficienţă hipoparatiroidiană = s. Whitaker.

Mucoase uscate + tumefacţia glandelor salivare şi parotide + tumefacţii articulare + adenopatii generalizate + tulburări circulatorii periferice + sclerodermie (sau dermatomiozită) = s. Sharp.

N.

Nanism + amenoree primară + infantilism genital + pterigium colli + multiple anomalii congenitale = s. Turner

Nanism + anemie hiporegenerativă + dismorfie craniană + hipogenitalism + întîrzierea dezvoltării psihice = s. Benjamin.

Nanism + anomalii genitale + dismorfii faciale + dismorfii ale extremităţilor = s. Aarskog.

Nanism + anomalii oculare + dismorfie craniană + manifestări neurologice + modificări bioumorale caracteristice = s. Lowe.

Nanism + anomalii oculare + modificări electroencefalografice = s. Kaplan — Grumbach — Hoyt.

Nanism + cardiopatie congenitală + diverse dismorfii = s. Noonan.

Nanism + cataractă congenitală + numeroase dismorfii = s. Maroteaux — Lamy.

Nanism + diabet gluco-fosfo-aminat + rahitism vitaminorezistent = s. De Toni — Debré — Fanconi.

Nanism disarmonic + hipogenitalism + surditate + degenerescenţă pigmentară retiniană = s. Alström.

Nanism disarmonic + obezitate + oligofrenie + hipotonie musculară generalizată + criptorhidie = s. Prader — Willi.

Nanism + discefalie („cap de pasăre") + anomalii dentare + atrofie cutanată + hipotricoză + cataractă congenitală bilaterală = s. Hallerman — Streiff — Françoi.

Nanism + diskeratoză cutaneo-mucoasă + anemie = s. Zinsser — Cole — Engman.

Nanism + dismorfii cranio-faciale + dismorfii ale extremităţilor + anomalii ale pilozităţii cefalice + întîrziere psihică = s. De Lange.

Nanism + dismorfii cranio-faciale + dismorfii digitale + întîrzierea dezvoltării psihice = s. Rubinstein — Taybi.

Nanism + dismorfie facială + dismorfii scheletice + miatonie = s. Schwartz — Jampel.

Nanism + encefalopatie infantilă + numeroase şi diverse dismorfii = s. Smith-Lemli — Opitz.

Nanism + eritem telangiectazic congenital + fotosensibilitate = s. Bloom.

Nanism + facies caracteristic („cap de pasăre") + oligofrenie = s. Seckel.

Nanism + hipogenitalism + obezitate + hepatomegalie + retinopatie diabetică + diabet juvenil = s. Mauriac.

Nanism + hipotermie spontană recidivantă + encefalopatie convulsivantă = s. Shapiro — Williams — Plum.

Nanism + infantilism sexual + întîrzierea dezvoltării psihice + pterigium colli = s. Ullrich — Bonnevie.

Nanism + întîrzierea dezvoltării psihice + dismorfii faciale = s. Wolf — Hirschhorn.

Nanism + manifestări bioumorale caracteristice = s. Bartter.

Nanism + microsferofakie + brahidactilie + brahicefalie = s. Marquesani.

Nanism + obezitate + hipogenitalism + surditate + întîrzierea dezvoltării psihice = s. Alström.

Nanism + polidactilie + anomalii congenitale cardiace + displazia părului, unghiilor şi dinţilor = s. Ellis — Van Creveld.

Nanism + pubertate precoce + asimetrie în structura organismului = s. Silver.

Nanism + surditate + retinită pigmentară = s. Cockayne.

Nanism + susceptibilitate crescută la infecţii + hipoplazie medulară + insuficienţă pancreatică externă = s. Schwachman.

Nefropatie acută hematurică + anemie hemolitică + manifestări hemoragice prin trombocitopenie + hipertensiune arterială + manifestări neurologice = s. Gasser (hemolitic-uremic).

Nefropatie hematurică + surditate + anomalii oculare (cristaliniene) = s. Alport.

Nefropatie + retinopatie + diabet zaharat = s. Klimmelstiel — Wilson.

Neuromatoza mucoaselor + hipertensiune arterială + dismorfii numeroase = s. Sipple.

Nistagmus congenital + întîrzierea dezvoltării psihice + distrofia fanerelor + veruci cutanate = s. Bosch (Van den).

Noduli cutanaţi + febră = s. Weber — Christian.

Noduli cutanaţi sau eritrodermie descuamativă + splenomegalie + hepatomegalie + adenopatii ganglionare regionale = s. Bryll — Symmers.

O.

Obezitate + astazie + hipotonie musculară generalizată + febră (de origine centrală) = s. Foerster.

Obezitate + hipertensiune arterială + hipogonadism + manifestări neurologice + manifestări psihice = s. Cushing.

Obezitate + întîrzierea dezvoltării psihomotorii + dismorfii cranio-faciale + dismorfii ale vertebrelor = s. Cohen.

Obezitate + nanism + hipogenitalism + hepatomegalie + retinopatie diabetică + diabet juvenil = s. Mauriac.

Obezitate + nanism disarmonic + oligofrenie + hipotonie musculară generalizată + criptorhidrie = s. Prader — Willi.

Obezitate + nanism + hipogenitalism + întîrzierea dezvoltării psihice = s. Alström.

Obezitate + retinită pigmentară + polidactilie + hipogenitalism + întîrzierea dezvoltării psihice = s. Laurence — Moon — Biedl.

Obezitate + somnolenţă + secuse musculare + cianoză + respiraţie periodică = s. Pickwick.

Oftalmoplegie + exoftalmie unilaterală + paralizie în teritoriul nervului trigemen = s. Bonnet P. — Bonnet I.

Oftalmoplegie + keratită neuroparalitică + pareză în teritoriul nervului trigemen = s. Foix.

Oligofrenie + cataractă congenitală = s. Sjögren (Torsten).

Oligofrenie + cataractă congenitală bilaterală + ataxie spinocerebeloasă = s. Marinescu — Sjögren.

Oligofrenie + facies caracteristic („cap de pasăre“) + nanism = s. Seckel.

Oligofrenie + ihtioză congenitală + diplegie spastică = s. Sjögren (Torsten) — Larsson.

Oligofrenie + nanism disarmonic + obezitate + hipotonie musculară generalizată + criptorhidie = s. Prader — Willi.

Omfalocel + gigantism + macroglosie + manifestări neurologice = s. Wiedeman — Beckwith.

Oprirea tranzitului intestinal + vărsături (la nou-născut) + aspect radiologic gastro-intestinal caracteristic = sindromul ocluziv al nou-născutului.

Osteită fibrochistică + anomalii cutanate + pubertate precoce = s. Albright.

Otoree purulentă unilaterală + dureri vii în regiunea parietotemporală + strabism sau diplopie = s. Gradenigo.

P.

Paralizii de tip flasc, ale musculaturii extremităţilor + paralizia respiraţiei + manifestări cardio-vasculare = s. Landry.

Paralizie facială bilaterală + paralizie oculo-motorie + displazii osteo-musculare = s. Moebius.

Paralizia nervoasă a degetelor + retracţia musculară a flexorilor degetelor = s. Volkman.

Paralizia nervului oculomotor extern + paralizia nervului trigemen + sindrom Claude Bernard — Horner = s. Raeder.

Paralizia nervului trigemen + paralizia nervului oculomotor extern + sindromul Claude Bernard — Horner = s. Raeder.

Paralizie în teritoriul nervului trigemen + exoftalmie + oftalmoplegie = s. Bonnet P. — Bonnet I.

Paralizie oculomotorie + paralizie facială bilaterală + displazii osteo-musculare = s. Moebius.

Paralizia privirii pe verticală + rigiditate pupilară la lumină + ptoză palpebrală superioară, bilaterală = s. Parinaud.

Paralizia respiraţiei + paralizii de tip flasc ale musculaturii extremităţilor + manifestări cardio-respiratorii = s. Landry.

Pareză facială recidivantă + tumefacţia edematoasă a feţei = s. Melkersson.

Pareză facială + tumefacţia glandelor parotide + hiperplazia glandelor lacrimale, salivare şi submaxilare = s. Heerfordt.

Pareză în teritoriul nervului trigemen + oftalmoplegie + keratită neuroparalitică = s. Foix.

Pete alb-galbene pe tegumente + hemeralopie = s. Uyemura.

Pete cutanate „cafea cu lapte“ + stenoza arterei pulmonare + întîrzierea dezvoltării psihice = s. petelor „cafea cu lapte“ şi stenoză pulmonară.

Pigmentaţia brună a tegumentelor + multiple anomalii congenitale + anemie hipoplastică cu pancitopenie = s. Fanconi.

Pliuri cutanate mari (falduri) + leucom cornean + facies acromegalic = s. Rosenthal — Kloepfer.

Pneumopatie acută + seroreacţia Wassermann pozitivă = s. Fanconi — Hegglin.

Polidactilie + nanism + anomalii congenitale cardiace + displazia părului.

unghiilor şi dinţilor = s. Ellis — Van Creveld.

Polidactilie + obezitate + retinită pigmentară + hipogenitalism + întîrzierea dezvoltării psihice = s. Laurence — Moon — Biedl.

Poikilodermie + cataractă = s. Rothmund.

Poikilodermie + manifestări neurologice + manifestări funcţionale oculare = s. Bogaert (Van) — Divry.

Polidactilie + meningo-encefalocel + fisură palatină + anomalii kistice renale = s. Meckel.

Polifagie + hipersomnie + tulburări comportamentale + hipersexualitate = s. Klein — Levin.

Polinevrită cronică + ataxie cerebeloasă + retinită pigmentară + întîrzierea dezvoltării psihice = s. Refsum.

Polinevrită + edeme ale membrelor = s. Debré — Marie J.

Polipoză difuză a tubului digestiv + leziuni cutanate diverse = s. Cronkhite — Canada.

Polipoză digestivă + lentiginoză periorificială = s. Peutz — Touraine — Jeghers.

Polipoză recto-colică + tumori cutanate + tumori osoase = s. Devic — Bussy — Gardner.

Pseudoxantoame cutanate + anomalii oculare + anomalii vasculare = s. Grönblad — Strandberg.

Pterigium colli + anomalii osteo-articulare = s. Ullrich.

Pterigium colli + infantilism genital + amenoree primară + nanism + multiple anomalii congenitale = s. Turner.

Pterigium colli + nanism + infantilism sexual + întîrziere psihică = s. Ullrich-Bonnevie.

Ptoză palpebrală + mioză + enoftalmie = s. Bernard Claude — Horner.

Ptoză palpebrală superioară, bilaterală + rigiditate pupilară la lumină + paralizia privirii pe verticală = s. Parinaud.

Pubertate precoce + anomalii cutanate + osteită fibro-chistică = s. Albright.

Pubertate precoce cu macrogenitosomie + gigantism = s. Pellizzi.

Pubertate precoce + gigantism + dismorfii cranio-faciale + dismorfii scheletice + encefalopatie + modificări ale dermatoglifelor = s. Sotos.

Pubertate precoce + nanism + asimetrie în structura organismului = s. Silver.

Pupilotonie + areflexie osteo-tendinoasă = s. Adie.

Purpură trombocitopenică + anemie hemolitică + manifestări neurologice = s. Moschcowitz.

Purpură trombocitopenică + anemie + hemangiom cutanat congenital = s. Kasabach — Merritt.

R.

Rahitism + anemie feriprivă + splenomegalie = s. Jaksch (Von) — Hayem — Luzet.

Rahitism vitaminorezistent + nanism + diabet gluco-fosfoaminat = s. De Toni — Debré — Fanconi.

Respiraţie periodică + cianoză + somnolenţă + obezitate + secuse musculare = s. Pickwick.

Retinită pigmentară + ataxie cerebeloasă + polinevrită cronică + întîrzierea dezvoltării psihice = s. Refsum.

Retinită pigmentară + manifestări neurologice + întîrzierea dezvoltării psihice + sindrom celiac + tulburări hematologice = s. Bassen — Kornzweig.

Retinită pigmentară + surditate (surdimutitate) + ataxie vestibulo-cerebeloasă + debilitate mintală = s. Hallgren.

Retinită pigmentară + obezitate + polidactilie + hipogonadism + întîrzierea dezvoltării psihice = s. Laurence — Moon — Biedl.

Retinită pigmentară + surditate + nanism = s. Cockayne.

Retinopatie + diabet juvenil = s. Mauriac.

Retinopatie + nefropatie + diabet zaharat = s. Kimmelstiel — Wilson.

Retracţia muşchilor flexori ai degetelor + paralizia nervilor degetelor = s. Volkman.

Rigiditate pupilară la lumină + paralizia privirii pe verticală + ptoză palpebrală superioară, bilaterală = s. Parinaud.

Rinită supurată + bronhopneumopatie + glomerulonefropatie = s. Wegener.

Rinofonie + hipoplazia musculaturii feţei + hipoplazia orificiilor cranio-faciale = s. Sedlackova.

S.

Sacralizarea vertebrelor lombare + disostoză cranio-facială = s. Bertolotti.

Sclerodermie + cataractă congenitală + nanism + manifestări cardiace diverse = s. Werner.

Sclerodemie + tulburări circulatorii periferice + adenopatii generalizate + tumefacţii articulare + mucoase uscate = s. Sharp.

Sclerotice albastre + fracturi multiple ale oaselor lungi + surditate = s. Lobstein.

Secuse musculare + obezitate + somnolență + cianoză + respirație periodică = s. Pickwick.

Septicemie meningococică + hemoragii cutaneo-mucoase + stare generală alterată = s. Waterhouse — Friedrichsen.

Sincopă + absența pulsului + modificări caracteristice ale E.C.G. = s. Adams — Stokes.

Sindactilie + dismorfie craniană = s. Apert.

Sindrom celiac + degenerescență tapeto-retiniană + întîrzierea dezvoltării psihice + acantocitoză = s. Bassen — Kornzweig.

Sindrom Claude Bernard — Horner + paralizia nervului trigemen + paralizia nervului oculo-motor extern = s. Raeder.

Sinostoza vertebrelor cervicale + anomalii osoase + manifestări neurologice = s. Klippel — Feil.

Sindactilie + acrocefalie = s. Carpenter.

Situs inversus + etmoidoantrită + bronșiectazie = s. Kartagener.

Somnolență + obezitate + secuse musculare + cianoză + respirație periodică = s. Pickwick.

Spasme „in flexie“ + deteriorare mintală progresivă + modificări caracteristice ale E.E.G. = s. West.

Spina bifida + mielomeningocel + manifestări neurologice + aspect radiografic cranio-cervical caracteristic = s. Arnold-Chiari.

Splenomegalie + ciroză hepatică + hipertensiune portală + hipersplenism = s. Banti.

Splenomegalie + hepatomegalie + adenopatii regionale + noduli cutanați sau eritrodermie descuamativă = s. Bryll — Symmers.

Splenomegalie + rahitism + anemie feriprivă = s. Jaksch (Von) — Hayem — Luzet.

Stare de șoc + insuficiență renală acută posttraumatică + modificări bioumorale caracteristice = s. Bywaters.

Stare generală profund alterată + hemoragii cutaneo-mucoase + septicemie meningococică = s. Waterhouse — Friederichsen.

Stare generală profund alterată + leziuni oculare inflamatorii + epidermoliză buloasă masivă = s. Lyell.

Stenoza arterei pulmonare + hipertelorism + lentiginoză + modificări E.E.G. + anomalii genitale + tulburări neurosenzitive + întîrzierea dezvoltării psihice = s. L.E.O.P.A.R.D.

Stenoza arterei pulmonare + pete cutanate „cafea cu lapte“ + întîrzierea dezvoltării psihice = s. petelor „cafea cu lapte“ și stenoză pulmonară.

Stenoză valvulară pulmonară + dismorfii faciale + întîrzierea dezvoltării psihice = s. Williams — Beuren.

Sterilitate + amenoree primară + hirsutism = s. Stein — Leventhal.

Strabism sau diplopie + otoree purulentă unilaterală + dureri vii în regiunea parietotemporală = s. Gradenigo.

Subicter cronic + modificări bioumorale constante = s. Dubin — Johnson.

Suflu telesistolic + click mezosistolic = s. Barlow.

Surditate + anomalii oculare + anomalii dentare + atrofie cutanată = s. Christ-Siemens.

Surditate + anomalii osteo-articulare + insuficiență mitrală = s. Forney.

Surditate + cataractă congenitală nucleară + cardiopatie congenitală = s. Greeg.

Surditate + crize epileptiforme + manifestări cardio-vasculare = s. Romano — Ward.

Surditate congenitală + accese sincopale = s. Jervel — Lange — Nielsen.

Surditate congenitală + albinism + facies mongoloid = s. Mende.

Surditate congenitală + gușe nodulară + cretinism endemic = s. Pendred.

Surditate congenitală + heterocromie iriană + distopia punctelor lacrimale + albinism = s. Waardenburg — Klein.

Surditate congenitală + hipogenitalism + nanism + obezitate + întîrzierea dezvoltării psihice = s. Alström.

Surditate de percepție + crize vertiginoase paroxistice + sgomote în urechi (acufene) = s. Ménière.

Surditate de percepție + degenerescența pigmentară a retinei = s. Usher.

Surditate + nanism disarmonic + hipogenitalism + degenerescență pigmentară a retinei = s. Alström.

Surditate + nanism + retinită pigmentară = s. Cockayne.

Surditate + nefropatie hematurică + anomalii oculare (cristaliniene) = s. Alport.

Surditate + sclerotice albastre + fracturi multiple ale oaselor lungi = s. Lobstein.

Surditate (surdi-mutitate) + anomalii oculare = s. Graefe (Von) — Lindenov.

Surditate (surdi-mutitate) + retinită pigmentară + ataxie vestibulo-cerebeloasă + debilitate mintală = s. Hallgren.

Surditate (congenitală) + tulburări de ritm cardiac = s. Bliddal.

Surdi-mutitate + degenerescență tapeto-retiniană = s. Amalric-Diallinas.

Susceptibilitate crescută la infecții + agama- sau hipogamaglobulinemie = sindromul lipsei de anticorpi.

Susceptibilitate crescută la infecții + anomalii oculare + tulburări hematologice + hiperpigmentație cutanată = s. Chediac — Higashi.

Susceptibilitate crescută la infecții + convulsii hipocalcemice + anomalii congenitale diverse + absența congenitală a timusului și a glandelor parotide = s. Di George.

Susceptibilitate crescută la infecții + deficit imunologic + modificări hematologice = s. Bridge — Good — Berendes.

Susceptibilitate crescută la infecții + edeme + anemie + întîrzierea dezvoltării pondero-staturală + modificări bioumorale caracteristice = sindromul pierderii intestinale de proteine.

Susceptibilitate crescută la infecții + eczemă + hemoragii prin trombocitopenie = s. Wiskott — Aldrich.

Susceptibilitate crescută la infecții + nanism + hipoplazie medulară + insuficiență pancreatică externă = s. Schwachman.

Şoc + insuficiență renală acută + traumatism = s. Bywaters.

T.

Tahicardie paroxistică + modificări caracteristice ale E.C.G. = s. Wolff — Parkinson — White.

Tahipnee + cianoză + modificări radiologice pulmonare caracteristice = s. Wilson — Mikity.

Tahipnee + dispnee + cianoză + manifestări neurologice (la nou-născuți) = s. de detresă respiratorie.

Tegumente cenușii + hipotermie + colaps brutal, la prematurii tratați cu cloramfenicol = s. cenușiu.

Telangiectazii cutanate + ataxie cerebeloasă = s. Louis Bar.

Telangiectazii multiple + cataractă congenitală = s. Nieden.

Torticolis + infecții ale căilor respiratorii superioare = s. Grisel.

Traumatism + șoc + insuficiență renală acută = s. Bywaters.

Trombocitopenie + cardiopatie congenitală + agenezia bilaterală a radiusului = s. Hall.

Tulburarea sensibilității cutanate + ulcerații recidivante ale degetelor = s. acro-osteolitic.

Tulburări circulatorii periferice + adenopatii generalizate + tumefacția glandelor salivare și parotide + mucoase uscate + sclerodermie (sau dermatomiozită) = s. Sharp.

Tulburări comportamentale + hipersomnie + polifagie + hipersexualitate = s. Kleine — Levin.

Tulburări de conductibilitate cardiacă + lentiginoză profuză = s. lentiginoză profuză și tulburări de conductibilitate.

Tulburări de micțiune + tulburări de vedere + diabet zaharat + diabet insipid + hipoacuzie = s. Wolfram.

Tulburări de ritm cardiac + surditate congenitală = s. Bliddal.

Tulburări de vedere + tulburări de micțiune + diabet zaharat + diabet insipid + hipoacuzie = s. Wolfram.

Tulburări hematologice + anomalii oculare + hiperpigmentație cutanată + susceptibilitate crescută la infecții = s. Chediak — Higashi.

Tulburări hematologice + sindrom celiac + retinită pigmentară + manifestări neurologice + întîrzierea dezvoltării psihice = s. Bassen — Kornzweig.

Tulburări hematologice + tulburări imunologice + glomerulonefropatie acută + manifestări pulmonare de tip hemoragic = s. Goodpasture.

Tulburări neuro-senzitive + întîrzierea dezvoltării psihice + hipertelorism + lentiginoză + stenoză pulmonară + anomalii genitale + modificări E.E.G. = s. L.E.O.P.A.R.D.

Tulburări senzitive și motorii la nivelul degetelor de la mîini + dureri nocturne la nivelul pumnului = s. canalului carpian.

Tumefacții articulare + mucoase uscate + tumefacția glandelor salivare și parotide + adenopatii generalizate + tulburări circulatorii periferice + sclerodermie (sau dermatomiozită) = s. Sharp.

Tumefacția edematoasă a feței + pareză facială recidivantă = s. Melkersson.

Tumefacția glandelor parotide + hiperplazia glandelor lacrimale, salivare și submaxilare + pareză facială = s. Heerfordt.

Tumefacția glandelor salivare și parotide + mucoase uscate + adenopatii generalizate + tulburări circulatorii periferice + sclerodermie (sau dermatomiozită) = s. Sharp.

Tumefacția glandelor salivare, lacrimale și ganglionilor limfatici laterocervicali, submandibulari, occipitali și periauriculari + diminuarea secreților oculară și salivară = s. Miculicz.

Tumefacții dureroase ale cartilagiilor condro-costale = s. Tietze.

Tumoare de hipotalamus + cașexie progresivă = s. Russel.

Tumori conjunctivale epibulbare + anomalii auriculare + anomalii ale coloanei vertebrale = s. Goldenhar.

Tumori cutanate + tumori osoase + polipoză recto-colică = s. Devic — Bussy — Gardner.

Tumori osoase + tumori cutanate + polipoză recto-colică = s. Devic — Bussy-Gardner.

Tumoare pancreatică + hipersecreție acidă gastrică + ulcer gastro-duodenal = s. Zollinger — Ellison.

Tuse caracteristică + examene bacteriologice și hematologice negative = s. tusei convulsive.

Țipăt ca un „mieunat de pisică" + dismorfii cranio-faciale + întîrzierea dezvoltării psiho-motorii + modificări cromozomale caracteristice = s. „mieunatului de pisică".

Ulcer gastro-duodenal + hiposecreție acidă gastrică + tumoare pancreatică = s. Zollinger — Ellison.

Ulcerații recidivante ale degetelor + tulburarea sensibilității cutanate = s. acro-osteolitic.

Uretrită + conjunctivită + artrită = s. Reiter.

V.

Varice ale membrelor + angiom superficial cranio-facial + macromelie = s. Klippel — Trenaunay.

Vărsături + alcaloză metabolică + diaree = s. alcaloză congenitală cu diaree.

Vărsături (incoercibile) + deshidratare acută + colaps + anomalii genitale + modificări bioumorale caracteristice = s. Debré — Fibiger.

Vărsături + hemoragie digestivă + dureri abdominale + endoscopie pozitivă = s. Mallory — Weiss.

Vărsături + oprirea tranzitului intestinal (la nou-născut) + modificări radiologice gastro-intestinale caracteristice = sindromul ocluziv al nou-născutului.

Vertij Ménière + hipoacuzie + keratită interstițială = s. Cogan.

Veruci cutanate + distrofia fanerelor + nistagmus congenital + întîrziere psihică = s. Bosch (Van den).

Visceromegalie + omfalocel + gigantism + macroglosie + manifestări neurologice = s. Wiedeman — Beckwith.

X.

Xantoame cutaneo-mucoase + diabet insipid = s. Montgomery.

Xerodermie pigmentară + idioție = s. Sanctis — Caccione.

Xeroftalmie + xerostomie + manifestări trofice cutanate și ale fanerelor + artrită reumatoidă = s. Sjögren (Henrich).

Xerostomie + xeroftalmie + manifestări trofice cutanate și ale fanerelor + artrită reumatoidă = s. Sjögren (Henrich).

sindroame
în patologia pediatrică

Aarskog

Denumit şi „*Sindrom facio-digito-genital*“, sindromul a fost descris în anul 1970 de către D. Aarskog, ca un ansamblu dismorfic manifestat în principal prin dismorfii ale feţei şi extremităţilor, asociate cu anomalii genitale şi cu nanism. Aceleaşi anomalii, asociate, au fost remarcate însă cu mult înaintea descrierii lui Aarskog, de către Welsh şi Tenmaty în 1966 şi de către Hanley şi Mac Kusick în 1967. De atunci, numărul cazurilor publicate a crescut considerabil, două constatări atrăgînd atenţia cercetătorilor: predominanţa cazurilor la sexul masculin; caracterul familial al tuturor cazurilor.

Simptomatologie. Primele simptome sînt prezente încă de la naştere, atrăgînd atenţia asupra existenţei unui complex dismorfic, cu debut intrauterin precoce.

Dismorfia feţei, realizează un facies particular prin:

— faţă ovală; bose frontale;

— hipertelorism cu telecantus;

— fante palpebrale oblice, antimongoloide; ptoză palpebrală uni- sau, excepţional, bilaterală;

— nas larg la bază, cu narine anteversate;

— buză superioară subţire, lineară (orizontalizată);

— menton triunghiular, sau hipoplazic;

— urechi jos implantate, sau malformate;

— ocluzie dentară vicioasă;

— sprîncene stufoase; implantarea în V a părului frontal.

Dismorfia extremităţilor

La mîini:

— segmente scurte: mînă scurtă, în ansamblu;

— degete scurte; clinodactilia degetului V; sindactilie; camptodactilie; limitarea abducţiei policelui;

— palmuri interdigitale;

— hiperlaxitatea articulaţiilor interfalangiene;

— pliu palmar simian.

La picioare:

— segmente scurte (în ansamblu) şi groase;

— falange scurte şi groase;

— metatars malformat.

Nanism, cu debut intrauterin; la naştere, statura copilului nu depăşeşte, de regulă, 46 cm, adesea asociindu-se şi un deficit ponderal. Nanismul se accentuează după naştere, devenind evident la orice vîrstă, prin comparaţie cu copiii normali. Vîrsta biologică este întîrziată cu 1—2 ani faţă de cea cronologică. Nanismul are caracter armonic.

Anomalii genitale:

— criptorhidie;

— hernie inghinală sau inghinoscrotală;

— scrot foarte sus situat, peri-penian, cu plisare transversală.

Alte anomalii asociate inconstant :
— torace escavat ;
— hernie ombilicală ;
— spina bifida cervicală ;
— întîrzierea dezvoltării psihice.

Investigaţiile de laborator, nu pun în evidenţă modificări semnificative.

Etiopatogenia nu este lămurită. Sindromul Aarskog are caracter familial şi ereditar, transmis după modul recesiv legat de sex, cu expresie variabilă la mama transmiţătoare. Din punct de vedere etiopatogenic, surprinde marea incidenţă a sindromului în familiile afectate (cazuri cu 5—7 fraţi afectaţi) şi predominanţa netă la sexul masculin. În unele cazuri, mama transmiţătoare prezintă unele dintre simptomele sindromului (tare dismorfice, nanism).

S-a emis presupunerea că nu toţi, ci numai o parte din cromozomii X ar fi purtători ai unor gene patologice, purtătoare şi transmiţătoare ale tarei genetice, cu expresie totală la sexul masculin şi expresie parţială la cel feminin.

Tratament. Ca şi în alte boli condiţionate genetic, şi aici terapeutica este inoperantă. În schimb, *sfatul genetic* acordat familiilor cu copii handicapaţi fizic, constituie cea mai bună armă de care dispune medicina în prevenirea eşecurilor reproducţiei umane. În cunoştinţă de cauză, părinţii sînt singurii în măsură să decidă dacă să aibă sau nu alţi copii.

Bibliografie

1. AARSKOG D. — *J. Pediat.*, 1970, 77, 856.
2. KUNZE J., SPRANGER J. — *Klin. Päediat.*, 1973, 185, 490.
3. SUGARMAN I., RIMOIN L., LACHMAN S. — *Amer. J. Dis. Child.*, 1973, 126, 248.
4. BERMAN P., DESJARDIN C., CLARKE-FRASER F. — *J. Pediat.*, 1975, 86, 6, 885.
5. DEBRAND J., THIERRY P., NOIR A. A., RAFFI A. — *Pédiatrie (Lyon)*, 1977, 32, 1, 65.

Adams — Stockes

Prima descriere a acestui sindrom aparţine lui Morgagni, în anul 1761, dar a fost incompletă şi se referea numai la unele fapte de observaţie, legate de bradicardie şi apariţia sincopelor. Descrierea completă aparţine lui R. Adams, din anul 1827 ; mai tîrziu, în anul 1846, Stockes aduce în plus o serie de precizări etiopatogenice.

Sindromul apare ori de cîte ori, pe fondul unei bradicardii, se instalează un bloc total atrio-ventricular şi se manifestă prin pierderea cunoştinţei, datorită irigaţiei deficitare a creierului. Deşi cunoscut în cele mai multe lucrări sub denumirea de *„sindrom Adams-Stockes"*, apare în literatura medicală, uneori, şi sub alte denumiri, cum ar fi : *„sindrom Morgagni-Adams-Stockes"*, *„sindrom-Spens"*, *„pulsul lent — Charcot"*, *„atacul Adams-Stockes"*.

Simptomatologie. În mod constant, sindromul Adams-Stockes prezintă triada simptomatică : sincopă ; absenţa pulsului ; modificări electrocardiografice.

Bolnavii prezintă *puls lent permanent ;* în momentul în care frecvenţa scade sub 30 contracţii cardiace pe minut, apar tulburări nervoase severe, care pot duce chiar la moarte subită.

Sincopa este manifestarea clinică cea mai severă din triada simptomatică. Se instalează brusc, la 8—10 secunde după ultima contracţie ventriculară şi se manifestă prin pierderea brutală a cunoştinţei, ca urmare a anoxiei cerebrale acute. Bolnavul prezintă : paloare intensă, foarte evidentă la nivelul pometţilor ; absenţa zgomotelor cardiace ; pierderea totală a senzoriului.

Uneori, instalarea sincopei este însoţită de accese de dispnee (respiraţie de tip Cheyne-Stokes), emisiuni involuntare de urină şi materii fecale.

Dacă durata sincopei este scurtă (sub 5—8 secunde), revenirea la starea normală este rapidă ; accesele sincopale se pot repeta însă. Între accese, cei mai mulţi bolnavi prezintă puls bradicardic, regulat şi numai puţini dintre ei, prezintă frecvenţă cardiacă normală.

Dacă durata sincopei, deci a anoxiei cerebrale, este de 12—15 secunde, apar *convulsii epileptiforme ;* dacă depăşeşte 15 secunde, apare *midriază* importantă. În cazul în care durata sincopei este mai mare, depăşind un minut, se produce deprimarea circulaţiei şi instalarea bradipneei şi apoi a apneei.

Dacă sincopa nu depăşeşte 3 minute, revenirea la normal este totuşi posibilă fără sechele ; la o durată a sincopei de 5—6 minute, se constituie leziuni cerebrale şi neurovegetative ireversibile, determinate de anoxia cerebrală. Există însă şi episoade sincopale foarte scurte, de 3—5 secunde care scapă chiar bolnavului, de cele mai multe ori.

Absenţa pulsului, concomitent cu sincopa ; absenţa totală a pulsului şi numai rareori prezenţa lui abia perceptibilă durează, de obicei cîteva minute.

Modificări electrocardiografice. Frecvent electrocardiograma evidenţiază disociaţia totală sau parţială atrioventriculară ; alteori, apar modificări ce traduc existenţa blocului de ramură stîngă, dreaptă sau bilaterală, ritm sinuzal, sau numai simpla alungire a intervalului P-R.

Etiopatogenia. Etiologia sindromului este multiplă, apărînd în numeroase circumstanţe patologice :

— în cadrul defectelor congenitale cardiace (mai ales în defectele septului interventricular sau în transpoziţia marilor vase) ;

— în cadrul unor maladii care produc leziuni organice în teritoriul fasciculului Hiss : reumatism poliarticular acut şi difterie (la copil), sifilis, infarct miocardic cu interesare septală sau ateroscleroză (la adult) ;

— în cadrul distoniei neurovegetative, cu predominanţa acţiunii parasimpaticului ;

— rareori, apare constituţional.

Sub aspect patogenic, instalarea sindromului Adams-Stokes apare ca o consecinţă a anoxiei cerebrale acute, prin diminuarea bruscă a debitului sanguin cerebral în cursul blocului atrioventricular, sau la reducerea marcată a debitului cardiac, prin micşorarea excesivă a diastolei, în tahicardiile paroxistice.

Apariţia anoxiei cerebrale este determinată de modificări hemodinamice, produse prin :

1. încetinirea sau oprirea tranzitorie a activităţii cordului ;

2. reducerea debitului cardiac, datorită ritmului tahicardic, care împiedică umplerea ventriculelor în diastolă.

Prima modalitate patogenică este produsă prin :

a) Cauze supranodale : bloc sinoatrial ; paralizie auriculară ; în hiperpotasemii severe ; după accese de tahicardie supraventriculară ;

b) Blocuri atrio-ventriculare :

— în cazul transformării unui bloc atrio-ventricular parţial în bloc complet (total), deoarece în acel moment, ritmul idioventricular nu a ajuns rapid la o frecvenţă corespunzătoare ;

— în cazul preexistenţei unui bloc atrio-ventricular complet, pot apare uneori accese de bradicardie extremă.

2. În cea de a doua modalitate patogenică, existenţa unei tahicardii mari, a fibrilaţiei atriale, sau ventriculare şi a flutterului atrial, ritmul cardiac crescut duce la diminuarea considerabilă a debitului cardiac, răspunzător de scăderea irigaţiei cerebrale şi de consecinţele neurologice severe ale acestuia.

Evoluţie şi prognostic. Evoluţia este acută şi dramatică, putînd surveni moartea subită, fie prin fibrilaţie ventriculară, fie prin stop cardiac electric (lipsa focarelor de excitaţie). Pe măsura instalării disociaţiei atrio-ventriculare totale cu ritm idioventricular, evoluţia sindromului este mai bună ; din acest moment toate manifestările neurologice diminuează şi apoi dispar complet, cu sau fără sechele, în funcţie de durata sincopei. Prognosticul depinde de cauza declanşatoare. În cazul miocarditei reumatice sau difterice, frecvente la copil, prognosticul este sever ; în infecţia luetică sau în ateroscleroză, frecvente la adult, prognosticul este mai bun.

Tratament. Constituind o urgenţă medicală, tratamentul sindromului Adams-Stokes trebuie instituit corect şi într-un timp record (maximum 2—3 minute).

Tratamentul etiologic este îndreptat spre afecţiunea de bază, în cadrul căreia a apărut acest sindrom : reumatism articular acut, difterie, sifilis. Dacă sindromul Adams-Stokes apare pe fondul unui bloc atrio-ventricular recent, se recomandă medicaţie corticosteroidă susţinută.

Blocul atrio-ventricular congenital nu necesită tratament, atît timp cît frecvenţa ventriculară se menţine în jur de 50—60/minut şi dacă nu apar semne de insuficienţă cardiacă.

Tratamentul patogenic şi simptomatic. Se impune de la început respectarea riguroasă a unui *regim igienico-dietetic :*

— repaus fizic şi psihic (ajutat şi de medicaţia sedativă) ;

— regim alimentar uşor, lipsit de alimente excitante.

În cazul blocurilor atrio-ventriculare cu accese sincopale, dacă bolnavul nu şi-a revenit după o perioadă de 10—15 secunde de la instalarea lor (marea majoritate a bolnavilor îşi revin destul de uşor, fără nici un tratament), deoarece timpul eficient pentru intervenţie este extrem de redus, se va trece la aplicarea grabnică a unor măsuri terapeutice, în următoarea ordine :

— *Stimularea mecanică* prin masaj cardiac extern sau prin percuţia violentă a regiunii precordiale, pentru a se asigura un minimum de irigaţie tisulară, în special în creier şi în sistemul coronar miocardic.

— *Stimularea respiraţiei* prin procedeul „gură la gură“ sau cu ajutorul balonului Ruben, concomitent cu masajul cardiac, pentru a se asigura un „minimum respirator“.

— *Stimularea electrică externă* cu ajutorul unor electrozi metalici legaţi de un generator de energie electrică, aplicaţi pe peretele anterior al toracelui.

— *Stimularea chimică* printr-o medicaţie care, fie că inhibă vagul fie că excită simpaticul :

— izopropilnoradrenalina (Isuprel) în doză variabilă, de la 0,2 pînă la 0,4 mg/zi, s.c., i.m., sau i.v., diluată în 250 ml soluţie glucoză 5%, administrată lent (în ritm de 15—20 picături/minut) ;

— adrenalină în doză de 0,2 pînă la 0,6 mg/zi, repartizată în 2—3 prize, i.m. sau s.c. ;

— levarterenol în doză de 1—2 mg/zi, în soluţie glucozată 5%, administrată în perfuzie lentă ;

— atropină în doză de 0,5 pînă la 1 mg/zi, repartizată în 2 prize, administrată s.c. la copilul peste 3 ani ;

— efedrină în doză de 0,01—0,05 g/zi, repartizată în 3—4 prize, administrate s.c. ; această posologie nu se menține decît 1—2 zile, deoarece poate provoca fenomene secundare supărătoare.

Dacă se asociază și insuficiență cardiacă, se va administra, dar cu multă prudență, medicația cardiotonică :

— lanatosid C (Cedilanide) în doză de 0,025 mg/kilocorp/zi, repartizată în 2—4 prize i.m. ; se poate administra și în doză unică pe zi, 0,02 mg/kilocorp, i.v. ;

— digitoxină în doză de 0,1 mg/zi oral, la copil între 3 și 6 ani și 0,3 — 0,5 mg/zi, după această vîrstă.

Se recomandă a se asocia medicației cardiotonice și cofeină sau mai ales teofilină, pentru acțiunea coronarodilatatoare.

În general, în tratamentul sindromului Adams-Sttokes, medicația antiaritmică (chinidină, procainamidă, propranolol, xilină) nu este indicată ; dacă totuși există indicație absolută, utilizarea acesteia, se va face cu foarte multă prudență și numai în servicii bine utilate cu mijloace mecanice și electrice de reanimare cardio-vasculară.

Restabilirea activității normale de stimul (după ce s-a efectuat examenul ECG, pentru precizarea modalității de oprire a cordului) se va realiza :

— dacă oprirea cordului s-a produs consecutiv fibrilației ventriculare, prin aplicarea de șocuri electrice externe, pînă la apariția de contracții cardiace eficiente ;

— dacă este un „stop electric" pur, se va aplica de urgență un „pace-maker" extern, cu introducerea electrozilor stimulatori prin vena jugulară, în ventriculul drept, sau printr-un ac-ghid, subxifoidian, în contact direct cu peretele inimii.

Dacă condițiile tehnice de moment nu permit, din cauza marei urgențe, se poate practica simpla aplicare de electrozi externi pe regiunea precordială, urmărind ca după aceea să se aplice stimulatorul artificial al miocardului (pace-maker) endocavitar. Rezultatele unui astfel de tratament sînt bune în special în cazul blocului atrio-ventricular complet cu frecvente accidente sincopale de tip Adams-Sttokes.

Dacă oprirea cordului a fost îndelungată, indiscutabil s-au produs o serie de tulburări metabolice, ce trebuie corectate de urgență. Astfel : edemul cerebral va fi combătut prin administrare de furosemid 1—3 mg/kilocorp/zi, i.v. (în soluție de glucoză) sau manitol, sol. 20%, în doză de pînă la 1 g/kilocorp/zi ; acidoza metabolică va fi corectată prin administrare i.v. de soluții de bicarbonat de sodiu sau de T.H.A.M. ; hipokaliemia prin administrare orală sau intravenoasă de săruri de kaliu.

Bibliografie

1. ADAMS R. — *Dublin. Hosp. Resp.*, 1827, 4, 353.
2. SPANG K. — *Tägl. Prax.*, 1960, 1, 489.
3. ILIESCU C. C., MALIȚCHI M., DRAGHICI D. — Îndreptar de diagnostic și tratament în bolile cardiovasculare, Ed. medicală, București, 1966, 70.
4. HEGGLIN R. — Diagnosticul diferențial al bolilor interne, Ediția a II-a (traducere), Ed. medicală, București, 1969, 405.
5. DOUSSET H., PLARD C. — Vademecum encyclopédique du médecin praticien, Ediția a VII-a, Ed. Maloine, Paris, 1970, 554.
6. FICA V. — Aritmiile, Ed. medicală, București, 1970, 208.
7. CONSTANTINESCU M., FAGARAȘANU R. — *Med. internă*, 1974, 26, 9, 969.

Adie

Sindromul descris în 1931 de J. W. Adie este reprezentat de asocierea unor tulburări oftalmologice cu tulburări neurologice. Este caracterizat clinic prin : pupilotonie, reacţii pupilare anormale şi areflexie osteotendinoasă (mai ales la membrele inferioare). Deşi în cele mai multe descrieri sindromul poartă numele autorului (*„sindrom Adie“)*, acelaşi complex simptomatic se întîlneşte descris sub diverse denumiri : *„sindrom Weill“*, *„Weill-Reys“*, *„Weill-Reys-Adie“*, *„Adie-Holmes“*, *„Adie-Kehrer“*, *„Saengers“*, *„Markus“*, *„pupilotonie Adie“*, *„pupilotonie pseudotabetică Kehrer“*, *„sindromul pupilei miotonice“*, *„sindromul pseudo (Argyll) Robertson“*, *„sindromul pseudotabetic“*.

Simptomatologie.

Tulburări oculare :

— *rigiditate pupilară (pupilotonie) ;* pupila se află permanent în midriază, iar diametrul ei, crescut faţă de o pupilă normală, variază de la o zi la alta. Afecţiunea este de obicei unilaterală (în 85% din cazuri), dar chiar şi în cazul leziunilor bilaterale, se constată mereu inegalitate pupilară. Pupilele nu se micşorează nici chiar sub influenţa unor excitanţi luminoşi foarte puternici, dar de scurtă durată, dovedind că reacţia la lumina directă este abolită. După o perioadă mai mare de privire în întuneric, reaprinderea luminii determină o uşoară şi foarte lentă contracţie pupilară, de lungă durată ;

— *tulburarea acomodării,* manifestată printr-o dificultate crescută la trecerea de la vederea la distanţă la vederea de aproape (acomodotonie), acomodarea făcîndu-se după o mare perioadă de latenţă ;

— *lipsa reacţiei de convergenţă de partea bolnavă* (atunci cînd afectarea oculară este unilaterală).

Tulburări nervoase :

— absenţa sau numai scăderea reflexelor osteo-tendinoase, mai ales la membrele inferioare ; lipsa reflexelor rotuliene este aproape regula, încît poate simula tabesul. Areflexia tendinoasă determină tulburări ale staticii şi mersului. Nu se asociază alte semne neurologice iar lichidul cefalo-rahidian este normal din punct de vedere biochimic şi citologic ;

— hipotonie musculară relativă.

Examenul oftalmologic este singurul care poate preciza diagnosticul şi a-l deosebi de alte stări patologice oculare asemănătoare. Pentru oftalmolog este caracteristic răspunsul pupilei bolnave la instilaţia (în sacul conjunctival) soluţiei 2,5% de mecolil, care declanşează o contracţie rapidă a pupilei bolnavului prezentînd sindromul Adie, în timp ce pupila normală a aceluiaşi bolnav (în cazul afectării unilaterale) sau pupila unui individ sănătos, nu se contractă după o asemenea instilaţie. Aspectul pupilei din cadrul sindromului Adie trebuie deosebit de pupila Argyll-Robertson (deşi în unele puncte sînt asemănătoare şi se pot confunda), aceasta din urmă avînd unele particularităţi distincte : de obicei este bilaterală ; pupilele au un diametru mic sau sînt miotice ; nu se dilată la întuneric, se dilată uşor la substanţe midriatice şi nu se contractă deloc la mecolil.

În afara simptomatologiei complexe care defineşte sindromul Adie, au mai fost descrise o serie de variante ale acestuia şi de care diferă, fie prin intensitatea mai mică a tulburărilor oculare, fie prin sărăcia simptomatologiei. Astfel s-au descris :

— forme cu pupilă tonică, fără asocierea modificării reflexelor tendinoase ;

— forme cu manifestări incomplete, chiar şi numai la nivelul pupilei.

Etiopatogenie. Etiologia este necunoscută. Totuşi, se crede că există o legătură între apariţia acestui sindrom şi o serie de afecţiuni neuro-oftalmologice, dintre care amintim : miotonia congenitală ; atrofia musculară progresivă ; unele inflamaţii cerebrale ; herpes-zoster oftalmic. Instalarea anomaliilor — cel puţin cele oculare — pare a fi o consecinţă a modificării tonusului sistemului nervos-vegetativ. S-au mai citat, fără un suport ştiinţific fundamentat, şi alte cauze etiopatogenice : avitaminoza B cronică ; luesul.

Sindromul apare atît congenital — în aceste cazuri caracterul ereditar şi familial explicînd apariţia sindromului Adie la copiii de vîrstă mică — cît şi cîştigat, prin alcoolism cronic, în adenomul hipofizar, postencefalitic, în difterie, sau în herpes zoster (mai ales după vîrsta de 20 de ani), cu incidenţă mai mare la sexul feminin. Majoritatea cazurilor sînt sporadice. Un număr redus de cazuri sînt ereditare, transmise autosomal dominant sau recesiv. Cazurile congenitale sînt foarte rare, iar patogenia lor este incertă.

Evoluţie. Atît simptomatologia oculară cît şi cea neurologică nu progresează, dar nici nu există tendinţa la amendarea fenomenelor patologice.

Prognosticul este nefavorabil, deoarece tulburările funcţionale oculare şi neuromusculare sînt definitive.

Tratament. Nu există pînă în prezent un tratament specific, eficace ; de altfel şi tratamentul simptomatic este inoperant.

Bibliografie

1. **ADIE W. J.** — *Brit. Med. J.*, 1931, 1, 928.
2. **SPROFKIN E.** — *Neurology (Minneap.)*, 1953, 3, 910.
3. **KYRIELEIS W.** — *Dtsch. med. Wschr.*, 1954, 79, 1 654.
4. **RUSSU G.** — Boli şi sindroame cu nume proprii, Ed. Junimea, Iaşi, 1976, vol. II, 591.
5. **RADU H.** — Patologia unităţii motorii, Ed. medicală, Bucureşti, 1978, 125.

Albright

Sindromul descris în anul 1937, de către F. Albright, este caracterizat clinic prin asocierea osteitei fibrochistice, cu anomalii cutanate şi endocrine. Asocierea acestor anomalii apare însă şi sub numeroase alte denumiri, ca : *„displazia osoasă poliostozică“, „osteită fibrochistică“, „osteită fibroasă osteoplastică“, „sindrom Albright-McCune-Sternberg“, „boala Jaffé-Lichtenstein“, „osteodistrofia fibroasă juvenilă“, „displazia fibroasă“.*

Simptomatologie.

Anomalii osoase de tipul osteitei fibrochistice, răspunzătoare de marea fragilitate osoasă şi de numeroasele fracturi spontane, apărute la aceşti bolnavi. Oasele lungi au tendinţă la încurbare iar la locul de apariţie a chisturilor osoase se constată tumefieri, însoţite de dureri spontane şi la atingerea regiunii respective. Displazia este mai evidentă la femur, tibie, oasele bazinului, humerus, peroneu, radius, falange şi mai puţin evidentă sau rar localizată la coaste, scapule, claviculă, stern.

Anomalii cutanate, manifestate cel mai adesea sub forma unor pete pigmentare mari, cu contur regulat sau „în hartă“, de culoare brună, realizînd aspectul de pete de „cafea cu lapte“. Sînt localizate de regulă unilateral, de aceeaşi parte cu leziunile osoase, mai ales pe partea posterioară a gîtului, pe spate, coapse şi regiunile lombare. În mod cu totul excepţional pot apare şi pe mucoasele bucală şi labială. Pigmentaţia cutanată apare atît precoce — în primele zile ale vieţii extrauterine — cît şi tardiv, la mai mulţi ani de la apariţia leziunilor osoase. Se mai pot asocia nevi cutanaţi pigmentari şi formaţiuni moluscoide.

Anomalii endocrine. La fete anomaliile endocrine constau în principal din apariţia pubertăţii precoce, cu instalarea ciclului menstrual înaintea vîrstei de 8 ani şi a caracterelor sexuale secundare (păr pubian, axilar, sîni mari), determinată de perturbări ale funcţiilor gonadice. Deseori, tulburarea echilibrului hormonal determină şi întîrziere în dezvoltarea pondero-staturală.

La băieţi, pubertatea precoce şi prematura dezvoltare sexuală se manifestă prin spermatogeneză posibilă, înaintea vîrstei de 7 ani (dovedită prin biopsii testiculare), ginecomastie, pilozitate sexuală abundentă. Sexualitatea precoce este însoţită de niveluri înalte de estrogeni plasmatici şi urinari.

Numeroase alte tulburări endocrine se asociază în sindromul Albright. Hipotiroidia, relativ frecvent asociată, se confirmă atît pe date clinice cît şi biologice (fixarea tiroidiană redusă şi dozarea iodului radioactiv, THS plasmatic constant scăzut). Este posibilă şi asocierea unor manifestări de hipertiroidism, de distrofie adipozogenitală, acromegalie, gigantism, sindrom Cushing, diabet zaharat insulinorezistent, hiperparatiroidism.

Anomalii asociate inconstant :

— cardiovasculare : situs inversus ; anevrisme arteriolare sau venoase multiple ; coarctaţia aortică ;

— debilitate mintală de diverse grade ;

— cataractă congenitală ; spina bifida ;

— atrofie renală unilaterală.

În funcţie de predominanţa unor simptome, se descriu 3 forme clinice :

1. Forma descrisă de Jaffe şi Lichtenstein, corespunde unei atingeri osoase severe dar unice (apar lacune osoase localizate sau difuze, asociate cu condensări osoase sau neregularităţi ale dispoziţiei tramei osoase, într-un singur os). Sediile de elecţie sînt : zona cranio-rahidiană ; mandibula ; femurul ; tibia, coastele.

Din punct de vedere clinic, caracteristice acestei forme sînt durerile osoase vii şi deformările sau fracturile osoase ; rareori s-au semnalat chiar degenerări maligne, către osteosarcoame.

2. Forma care asociază anomaliile osoase cu petele de „cafea cu lapte“, mai ales la nivelul cefei şi lombelor.

3. Formele complete, care asociază cele trei tipuri caracteristice de leziuni : osoase, cutanate şi endocrine (mai sus descrise).

Examene biochimice. În toate cazurile cercetate, valorile calcemiei şi fosfatemiei sînt normale, infirmînd existenţa unui hiperparatiroidism. Se constată totuşi creşterea fosfatazelor alcaline şi moderată hipercolesterolemie.

Examenele radiologice sînt semnificative pentru anomaliile osoase din cadrul sindromului Albright. La examenul radiografic al oaselor extremităţilor superioare, inferioare, bazinului, cutiei toracice şi craniului, se constată prezenţa a numeroase chisturi, diseminate neuniform, pe un fond de decalcifiere osoasă, alături de regiuni degenerative fibroase (tablou cunoscut sub numele de „osteită fibrochistică“ destul de asemănător cu osteita fibroasă Recklinghausen) responsabile de apariţia a numeroase încurbări osoase, pseudofracturi şi chiar de adevărate fracturi.

Anatomie patologică. Caracteristica histopatologică a sindromului este prezenţa modificărilor de displazie poliostatică fibroasă, localizată sau difuză. Ariile displastice, formate din lacune şi condensări osoase, se dezvoltă în interiorul osului ; cortexul din jur şi periostul rămîn intacte. Leziuni osteoporotice şi uneori de osteoscleroză localizată se asociază frecvent.

Etiopatogenie. Sindromul Albright este o poliostoză fibroasă displazică foarte rară, ce apare de la naştere sau în primele luni de viaţă ; afecţiunea are caracter familial, afectînd cu precădere sexul feminin ; pînă în 1978 s-au descris însă şi 10 cazuri la băieţi, la care pubertatea precoce a constituit principala caracteristică a simptomatologiei. Modul de transmitere, în cele mai multe din cazurile studiate, a fost autosomal recesiv, dar un număr restrîns de cazuri au demonstrat şi posibilitatea transmiterii autosomale dominante.

În ceea ce priveşte patogeneza sindromului, după o teorie mai puţin acceptată astăzi, totul s-ar explica printr-o hiperproducţie de hormoni hipotalamici, sub influenţa unor factori necunoscuţi încă. Alţi autori admit că la baza anomaliilor atît de diferite, pe care le prezintă bolnavii, ar sta, atît o tulburare hormonală hipotalamică (centrală), cît şi periferică (suprarenală, gonadică). O mai recentă ipoteză încearcă să explice multiplele anomalii morfologice, prin existenţa alteraţiilor multiple embrionare în ţesuturi variate, sub forma unor „clone“ de celule aberante. În sprijinul acestei ipoteze vine şi faptul că glandele cu origine ectodermică (hipofiza, medulosuprarenala) şi endodermică (tiroida, paratiroida, insulele pancreatice) sînt legate printr-o tulpină comună de celule multipotenţiale, de origine neuroectodermică. O displazie congenitală a unora din aceste celule tulpină ar putea explica atît originea sindromului Albright, cît şi a adenomatozei endocrine multiple, cu care se aseamănă mult din punct de vedere al tulburărilor endocrine.

Evoluţie şi prognostic. La sugar şi la copilul mic, evoluţia este mai severă, dar pe măsură ce copilul înaintează în vîrstă, evoluţia şi prognosticul se îmbunătăţesc mult, toate anomaliile dispărînd, de cele mai multe ori, la pubertate ; în alte cazuri însă, chiar la vîrsta adultă pot să apară fracturi spontane la nivelul diverselor oase, afectate cîndva în copilărie.

Tratament. Nu există un tratament specific şi eficient ; se impun măsuri ortopedice, numai în cazul apariţiei fracturilor (unice sau multiple).

Bibliografie

1. ALBRIGHT F., BUTLER R., HAMPTON M. A., SMITH P. — *N. Engl. J. Med.*, 1937, 216, 727.
2. LONGHIN S., ANTONESCU ST., POPESCU A. — Dermatologia, Ed. medicală, Bucureşti, 1971, 392.
3. MC-CUNE ALBRIGHT, GELLIS S., FEINGOLD M., PASHAYAN H., PRUJANSKI S. — *Amer. J. Dis. Child.*, 1973, 126, 5, 617.
4. JOISHY K., MORROW B. — *J. Pediat.*, 1976, 89, 1, 73.
5. DAVID M., MADJAR J. J., FLORET D., SANN L., TERRIER M., JEUNE M. — *Arch. Franç. Péd.*, 1977, 34, 2, 108.
6. GIOVANELLI G., BERNARSCONI S., BANCHINI G. — *J. Pediat.*, 1978, 92, 2, 220.
7. BONENTI G., ZANNINO L. — *Min. Pediat.*, 1978, 30, 10, 811.

Albright-Martin

În anul 1942 F. Albright şi E. Martin descriu un sindrom, definit de ei ca o formă de pseudo-hipoparatiroidism a osteodistrofiei ereditare (tipul I), datorat tulburării resorbţiei calciului la nivelul tubilor renali. În anul 1952 aceiaşi autori descriu şi o altă formă a osteodistrofiei ereditare, forma de pseudo-pseudo-hipoparatiroidism (tipul II).

În funcţie de manifestările clinice sau biochimice prezente *„sindromul Albright-Martin“*, apare în literatura medicală şi sub diverse alte sinonimii : *„hipercalciurie idiopatică“*, *„pseudohipoparatiroidism“*, *„cretinism hipoparatiroidian“*, *„hipocalcemie cronică constituţională“*, *„osteodistrofie ereditară Albright“*, *„sindrom Albright-Bantam“* şi *„sindrom Seabright-Bantam“*.

Simptomatologie.

Manifestări dismorfice : nanism, instalat la copil după vîrsta de 3—4 ani, accentuat pe măsura creşterii în vîrstă. Este datorat suturii precoce a cartilajelor de creştere ; obezitate, instalată precoce ; gît scurt şi facies rotund („lunar“) ; distrofie dentară cu modificări de formă a dinţilor şi apariţia de numeroase carii.

Manifestări osteocondrodistrofice : brahimetacarpie sau/şi brahimetatarsie ; deformări ale falangelor ; exostoze cu diverse localizări ; cubitus valgus ; coxa-vara ; frunte proeminentă ; unghii scurte şi late, friabile.

Manifestări neuro-psihice :

— crize tetanice (convulsii sau chiar lipotimii spontane) la vîrstă mică sau chiar la adult, uneori existînd forme infraclinice, evidenţiate numai prin electromiogramă ;

— debilitate mintală, prezentă numai rareori ;

— inconstant se asociază şi manifestări urinare, exprimate clinic, în rare cazuri, sub forma unor colici reno-ureterale sau vezicale ; de cele mai multe ori însă, singura manifestare a existenţei unei tulburări reno-ureterale este prezenţa, în sedimentul urinar, a abundenţei de săruri minerale (uraţi, fosfaţi).

Se mai citează asocierea cataractei congenitale sau coexistenţa sindromului Albright-Martin cu sindromul Turner (vezi acest sindrom), cu insuficienţa tiroidiană sau cu diabetul zaharat.

Examenele de laborator pun în evidenţă modificări importante biochimice : hipocalcemie severă şi hipoclorurie ; hiperkaliemie ; hiperfosfatemie, însoţită de hipofosfaturie ; titru crescut de T.S.H. plasmatic şi creşterea sa exagerată după injectarea de T.R.H. ; hipofixare de iod radioactiv în tiroidă ; titru plasmatic foarte crescut de parathormon, revine la valori normale după administrare masivă de calciu. Cea mai concludentă probă de laborator este însă dozarea radioimunologică a AMP ciclic (acid adenozin 3-5-monofosforic, forma ciclică) din sînge — testul Chase-Auerbach — după stimulare prin administrare de parathormon (150 U/m^2) ; cercetată la 10—20—30—60 minute de la administrarea parathormonului, curba AMP ciclic trebuie să crească mult la indivizii normali sau la cei cu hipoparatiroidie primitivă dar staţionează la bolnavii cu sindrom Albright-Martin. Acest test demonstrează insensibilitatea receptorilor renali la parathormon.

În cadrul disfuncţiei parathormonului, Albright şi colaboratorii au individualizat două tipuri :

1. Tipul I, pseudo-hipoparatiroidia (P.H.P.) descris în 1942, legat de absența răspunsului periferic la parathormon (și nu numai deficit în sinteza lui) însoțit constant de hipocalcemie iar din punct de vedere clinic, de manifestări de tetanie.

2. Tipul II, pseudo-pseudo-hipoparotiroidia (P.P.H.P.) descrisă de aceiași autori în anul 1952, cu aceleași manifestări clinice ca la tipul I, dar cu testul Ellsworth-Howard pozitiv, absența hipocalcemiei și a manifestărilor clinice de tetanie.

În aceeași familie s-au întîlnit bolnavi cu P.H.P. și cu P.P.H.P. sau cu forma de trecere de la un tip la altul, fapt ce a permis unor autori să considere că acestea ar fi două aspecte ale aceluiași sindrom.

Etiopatogenia. În cele mai multe din cazurile publicate s-a precizat caracterul familial al bolii, cu repartiție pe verticală (mai multe generații succesive prezentau sindromul Albright-Martin); concomitent s-au descris și cazuri sporadice. Incidența bolii este mai mare la sexul feminin (2/1).

Transmiterea bolii se face dominant, legată de sex, deși s-au descris și cazuri familiale cu transmitere autosomal recesivă. Gena patologică are penetranță și expresivitate variabilă ceea ce explică la unii bolnavi prezența unui tablou simptomatic complet, în timp ce la alții, sînt prezente numai semne dismorfice minore (facies „lunar“, brahimetacarpie).

Mecanismul patogenic al sindromului constă într-o tulburare a funcției tubulare renale, determinată probabil de diminuarea influenței frenatoare a parathormonului asupra retroresorbției fosfaților din tubii renali și nu absenței acestui hormon (așa cum s-a crezut mult timp). O anomalie genetică la nivelul sistemului adenil-ciclază-AMP ciclic (absența adenil-ciclazei sau anomalii calitative ale acesteia) duce la o perturbare funcțională a membranei celulelor tisulare ale cortexului renal, care „nu recunosc“ parathormonul; este deci o anomalie la nivelul receptorilor și nu a sintezei propriu-zise de parathormon. Structural, glandele paratiroide sînt normale și sînt capabile să elaboreze parathormon în titru normal sau chiar în exces, la unii bolnavi. Spre deosebire de aceasta, în hipoparotiroidia primitivă, glandele paratiroide suferă modificări morfopatologice importante iar secreția hormonală (P.T.H.) este mult deficitară.

Evoluția și prognosticul sînt în general bune, toate manifestările clinice stabilizîndu-se în scurt timp de la apariția lor; în plus, ele sînt în general bine suportate de majoritatea bolnavilor.

Tratament. Modificări atît de profunde în funcția renală explică lipsa unui tratament specific.

Se recomandă însă tratament cronic de substituție cu săruri de calciu (1 g/zi) și administrare de cholecalciferol (10 000—20 000 U/zi) sau 25-OH-cholecalciferol (forma monohidroxilată a vitaminei D_3) în doză de 3 000 U/zi.

Administrarea prelungită a acestor forme de vitamine — D_2 sau D_3, ameliorează absorbția digestivă a calciului. În special 25-OH-cholecalciferolul este comod de administrat, are durată mare de eficacitate terapeutică iar efectul lui se instalează relativ repede (T 1/2 este de 12 ore, în comparație cu celelalte forme de vitamină D_2 și D_3, în care T 1/2 este de circa 40 de ore).

Sub tratament îndelungat, calcemia crește la valori cvasinormale, în timp ce fosfatemia variază.

Se mai preconizează și administrarea de pulbere de tiroidă, în doză de 0,03—0,05 g/zi, dar rezultatele unei astfel de medicații nu s-au dovedit satisfăcătoare.

Bibliografie

1. ALBRIGHT F., BURNETT C. H., SMITH P. H., PARSON W. — *Endocrinology*, 1942, 30, 922.
2. HERMANS E., CORMAN C., MARTIN W., KELLY P. — *Mayo Clinic Proc.*, 1964, 39, 81.
3. BEAUDOING A., JALBERT P., JAILLARD M., BOST M., NIGRI M. — *Ann. Pédiat.*, 1970, 4, 245.
4. DREZNER M., NEELON F. A., LEBOVITZ H. E. — *New Engl. J. Med.*, 1973, 289, 1 056.
5. ROYER P. — Nefrologie pédiatrique, Ed. Flammarion, Paris, 1975, 75.
6. FONTAN D., BRENDEL A., SERVILLE F., GUILLARD M. J., MICHEAU M. BROUSTET A., VERGER P. — *Pédiatrie (Lyon)*, 1977, 32, 2, 171.
7. COLLE M., HUHUNSTRE P. J., GÉNAUDEAU J., BATTIN J. — *Bordeaux Médicale*, 1978, 11, 4, 297.

Alport

Sindromul descris în anul 1927 de către A. C. Alport este caracterizat prin asocierea nefropatiei hematurice cu surditate congenitală. În anul 1954, Schar lărgeşte cadrul sindromului, prin descoperirea anomaliilor oculare, prezente în cele mai multe cazuri. În literatura medicală, acelaşi sindrom mai apare şi sub diferite alte denumiri, dintre care amintim : *„sindromul hematuriei ereditare“*, *„sindromul oto-oculo-renal“*, *„nefrită hemoragică ereditară şi familială“*, *„nefropatia hematurică familială Dickinson“*, *„nefropatia hematurică familială cu surditate“*, *„hematurie idiopatică familială ereditară Guthrie“*.

Simptomatologie. Din punct de vedere clinic, sindromul Alport se aseamănă cu o glomerulonefrită postinfecţioasă, la care se asociază tulburări auditive şi oculare. Debutul bolii, de obicei la vîrstă tînără, lasă să se întrevadă o evoluţie benignă ; timpul însă dovedeşte că evoluţia reală este de fapt foarte severă, iar sfîrşitul letal, regula.

Nefropatia hematurică reprezintă cea mai importantă anomalie pe care o prezintă bolnavii cu sindrom Alport, mai severă la sexul masculin decît la cel feminin, şi se traduce printr-o glomerulonefrită cu hematurie, cilindrurie, albuminurie.

Evoluţia nefropatiei este cronică, ducînd la instalarea insuficienţei renale. Moartea bolnavului survine, în general, înainte de 30 de ani ; au fost descrise însă şi cazuri în care instalarea insuficienţei renale s-a făcut rapid.

Simptomul cardinal al nefropatiei din sindromul Alport este hematuria precoce (apărînd chiar la nou-născut). Rareori evidentă macroscopic, de cele mai multe ori este evidenţiată doar microscopic, detectabilă prin proba Addis în cadrul unui examen sistematic sau în cursul anchetei genetice (examenul urinii membrilor familiilor în care s-a diagnosticat un caz de sindrom Alport). Hematuria este de obicei intermitentă şi apare cu ocazia unor rinofaringite, a unor eforturi musculare etc.

Proteinuria, excepţional poate fi singurul simptom al nefropatiei ; la început este moderată dar se accentuează cu trecerea timpului. Alteori proteinuria se instalează succesiv sau concomitent cu hematuria.

Cilindruria este rareori prezentă şi totdeauna tardivă.

Leucocituria se asociază hematuriei, proteinuriei sau amîndurora şi este totdeauna importantă.

Surditatea congenitală afectează aproape în exclusivitate bolnavii de sex masculin ; este descoperită totdeauna sub 15 ani (cu maximum de frecvență în jurul vîrstei de 8—10 ani), vîrsta cea mai coborîtă de la care începe să se manifeste această anomalie fiind de 2 ani. Surditatea se instalează de obicei atunci cînd se agravează suferința renală.

Este vorba de surditate progresivă, de percepție (de tip neurogen), legată de atingerea nervului sau a organului Corti, cu deficit bilateral, dar de obicei asimetric, uneori asociat și cu o atingere cohleară. În cele mai multe cazuri surditatea este bine exprimată clinic, manifestată prin diminuarea considerabilă a percepției auditive, mai ales pentru sunetele cu frecvență înaltă; sînt și cazuri în care, mai ales la fete, funcția auditivă pare normală și numai la examenul audiografic se constată diminuarea auzului.

Anomalii oculare congenitale, localizate exclusiv la cristalin, deci numai cu afectarea polului anterior al ochiului, constînd în : cataractă congenitală uni- sau bilaterală ; lenticon anterior sau posterior, de cele mai multe ori bilateral ; ectazia bilaterală a polului anterior sau posterior al cristalinului (care ia forma conică) ; micro-sferofakie cu consecința ei imediată, miopatia ; îngroșare corneeană ; nistagmus. Toate aceste anomalii oculare apar cu predilecție la sexul masculin, la care de altfel evoluează mult mai sever, chiar numai din punct de vedere al anomaliei oculare, în comparație cu o persoană de sex feminin, prezentînd aceeași anomalie.

Anomalii asociate (inconstante) :

— întîrziere în dezvoltarea staturo-ponderală (evidentă mai ales la băieți), ca o consecință a nefropatiei cronice ;

— debilitate mintală ;

— atrofii musculare de tip Charcot-Marie ;

— malformații cardiace : stenoză sau insuficiență mitrală ;

— malformații renale : rinichi bifid ; dilatații caliceale ;

— malformații ale pavilioanelor urechilor ;

— rahitism, cu importante modificări toracice și ale membrelor.

Examenul hematologic poate evidenția : anemie normo- sau hipocromă ;

— trombocitopenie cu plachete gigante și structură anormală ;

— tulburarea adezivității plachetare ;

— tulburarea eliberării factorului III plachetar ;

— creșterea timpului de sîngerare.

Examene biochimice. Modificările biochimice, deși numeroase, nu sînt specifice, ele depinzînd de intensitatea și gradul insuficienței renale. Se constată astfel, în afară de hematurie, albuminurie, leucociturie și hiperglicemie, uree sanguină crescută, hipoproteinemie prin proteinurie severă. Electroforeza proteinelor urinare arată o eliminare predominantă de albumine ; eliminare urinară crescută de prolină și oxiprolină ; scăderea precoce a capacității de concentrare renală (scăderea densității urinare).

Anatomie patologică. Examenul macroscopic renal arată în cele mai multe cazuri, rinichi mici și retractați. Histopatologia renală evidențiază leziuni glomerulare, interstițiale și tubulare, la început minime, mult mai bine evidențiate însă, după vîrsta de 10 ani.

a) *Leziuni glomerulare.* Atingerea glomerulară, deși apare tardiv (după ani de zile de hematurie microscopică), este totuși precoce față de celelalte leziuni renale. Se constată lărgirea membranei bazale a capsulei Bowman și leziuni endocapilare cu tendință la hialinizare intercapilară, în focar sau difuză.

b) *Leziuni interstițiale*, realizînd aspectul unei adevărate nefrite interstițiale ; travee fibroase și infiltrații limfocitare sau cu celule spumoase, conţinînd colesterol, fosfolipide şi mucopolizaharide.

c) *Leziuni tubulare* discrete, instalate mult mai tîrziu decît precedentele (apărînd aproape de regulă după vîrsta de 15 ani), determinînd, fie atrofie, fie hipertrofie tubulară, cu prezenţa de cilindri hematici în tubi.

d) *Leziuni arteriolare*, determinînd îngroşarea peretelui arteriolelor renale.

Tipurile de leziuni susprezentate pot fi unice sau se pot combina între ele, la acelaşi bolnav.

Din punct de vedere histopatologic, sindromul Alport realizează o nefropatie glomerulară focală şi segmentară, care evoluează spre afectarea întregului rinichi.

Examenul electronooptic arată, în stadiul incipient, o dedublare a membranei glomerulare, cu prezenţa de incluziuni granuloase. Într-un stadiu mai avansat de evoluţie se constată îngroşarea importantă a membranei bazale, proliferarea celulelor endoteliale, fuzionarea piciorușelor celulelor epiteliale şi prezenţa de lacune în membrana bazală glomerulară, prin care pot migra eritrocitele.

Microscopia în imunofluorescenţă, permite eliminarea etiologiei streptococice şi a componentei autoimune renale a sindromului Alport, deosebindu-l de sindromul Goodpasture (vezi acest sindrom).

Examenul histopatologic al urechii interne arată o avansată atrofie a ganglionului spiralat şi a organului Corti. Celulele ciliate şi cele de susţinere prezintă importante leziuni degenerative.

Etiopatogenie. Etiologia nu este cunoscută dar se conturează o serie de fapte care tind să o elucideze. Este vorba, probabil, de o mutaţie genetică (cariotipul în cazurile cercetate a fost normal), tulburările renale datorîndu-se unei gene dominante, purtată de cromozomul X, avînd omologul său pe Y, existînd posibilitatea de „crossing over“. Transmiterea tarei renale se face după modul autosomal dominant, influenţat de sex, cu penetranţă mai mare la băieţi decît la fete. Surditatea, predominînd şi ea la sexul masculin, poate fi datorată unei eredităţi recesive legată de sex sau unei penetranţe foarte mari la sexul masculin.

Leziunile renale, otice şi oculare sînt produse probabil de o singură genă autosomală dominantă, cu expresie fenotipică pleiotropică. Penetranţa genei este variabilă, după cum vine de la tată sau de la mamă. Mutaţia genetică obligatorie se petrece la circa 18% din nou-născuţii purtători ai acestui genotip. Modificările ultrastructurale ale membranei bazale s-ar datora unei anomalii ereditare ale proteinelor constitutive ale membranei bazale glomerulare, ale cristalinului şi poate şi ale organului Corti. Această constatare a permis chiar avansarea ipotezei după care, o genă mutantă ar duce la un deficit de sinteză a colagenului membranei bazale.

Recent (Simon şi colab., 1977) comunică observaţia după care, în sindromul Alport, există un deficit important, selectiv, de imunoglobulină A. Pornind de la valorile serice scăzute ale acestei imunoglobuline, autorii cred că acest deficit poate fi expresia fenotipică rară, a anomaliei autoimune ereditare ce stă la baza originei acestui sindrom.

Caracterul familial al sindromului Alport s-a dovedit, prin numărul mare de familii în care au apărut mai multe cazuri, cu repartiţie atît pe verticală cît şi pe orizontala arborelui genealogic. Raportul repartiţiei cazurilor între cele două sexe este aproape egal dar, în general, indivizii de sex masculin sînt mai sever afectaţi.

Evoluţie. În ansamblu, evoluţia este severă la sexul masculin (rareori bărbaţii depăşesc vîrsta de 30 de ani) şi depinde de gradul leziunilor renale şi de consecinţele funcţionale ale acestora. La sexul masculin, evoluţia nefropatiei este severă, evoluînd lent şi progresiv către insuficienţă renală, moartea survenind, între 15 şi 30 de ani, în 40% din cazuri. La sexul feminin, evoluţia este mai bună, determinată atît de intensitatea redusă a manifestărilor clinice ale nefropatiei cît şi de inconstanţa asocierii anomaliilor oculo-auditive. Boala evoluează latent, atît pe plan renal cît şi auditiv, iar mortalitatea nu depăşeşte 10%. S-au descris însă şi cazuri severe la femei şi cazuri uşoare la bărbaţi. Prezenţa surdităţii atestă o formă severă de boală, mai ales la băieţi. Apariţia precoce a surdităţii anunţă o evoluţie rapid nefavorabilă a nefropatiei către insuficienţa renală, cu sfîrşit letal.

Prognostic. Asocierea nefropatiei cu surditate, cu anomalii oculare, eventual şi cu alte anomalii (malformaţii) la băieţi, imprimă evoluţiei un prognostic sever, cu sfîrşit letal în marea majoritate a cazurilor.

Tratament. Multiplele anomalii congenitale, evolutive, fac dificilă orice încercare terapeutică. Totuşi, tratamentul simptomatic şi patogenic al unor tulburări clinice şi biochimice poate duce la ameliorarea evoluţiei bolii. Insuficienţa renală va fi tratată dietetic, medicamentos sau prin hemodializă renală. În cazurile severe, transplantul renal, încercat cu rezultate satisfăcătoare în unele cazuri, pare să fie o soluţie bună pentru componenta renală a sindromului. Surditatea însă nu poate fi influenţată nici prin intervenţie chirurgicală şi nici prin protezare auditivă.

Odată stabilit, diagnosticul permite sfatul genetic, valabil pentru membrii familiei ajunşi la vîrsta reproducerii. În cunoştinţă de cauză, ei vor decide dacă vor avea sau nu copii.

Bibliografie

1. ALPORT A. C. — *Brit. Med. J.*, 1927, 14, 504.
2. SARRE H., ROTHER H., SCHMITH CH., UNGER H. — *Dtsch. Arch. Klin. Med.*, 1966, 212, 1.
3. COHEN-SOLAL J., DELEPIERRE M., DELEPIERRE F., HERRAULT A. — *Ann. Pediat.*, 1970, 11, 734.
4. SPEAR G. S. — *Clin. Nephrol.*, 1973, 1, 336.
5. ROYER P. — Néphrologie pediatrique, Ed. Flammarion, Paris, 1975, 40.
6. RASENACH U. — *Dtsch. Med. Wschr.*, 1975, 100, 105.
7. HALLBERG A. — *Acta Paediat. Scand.*, 1976, 65, 1, 49.
8. SIMON P., TIREL F., TANQUEREL T., TOULET R., RAMEE P. M. — *Nouv. Presse Méd.*, 1977, 6, 62, 3 980.
9. WEST D. C., MC ADAMS J. — *J. Pediat.*, 1978, 93, 2, 167.

Alström

Asociind anomaliile clinice prezentate de un bolnav, Alström a descris în anul 1959 un sindrom nou, întîlnit la copil şi mai rar la adult, care de atunci îi poartă numele.

Simptomatologie

— obezitate, depunerea de grăsime fiind localizată mai ales la abdomen, coapse şi faţă;

— nanism disarmonic; copilul este scund, dar obez;

— hipogenitalism, mai evident la băieţi, prin insuficienta dezvoltare a organelor genitale externe, uneori şi criptorhidie;

— diabet zaharat;

— surditate sau surdi-mutitate congenitală;

— degenerescență pigmentară a retinei, de obicei bilateral ;

— întîrziere în dezvoltarea psihică.

Nu se cunosc date etio-patogenice. Prin simptomatologia clinică, sindromul Alström se aseamănă mult cu sindromul Laurence-Moon-Biedl, motiv pentru care există astăzi chiar tendința de a uni aceste două sindroame, într-unul singur.

Bibliografie

1. RAVAULT P. M. — Syndromes en ophtalmologie, Guide Dictionnaire, Ed. Doin-Doren, Paris, 1970, 54.

Amalric — Diallinas

În anul 1959 Amalric și Diallinas au descris un sindrom clinic, constînd din asocierea surdi-mutității cu anomalii congenitale oculare de tip degenerativ.

Simptomatologie

— surdi-mutitate congenitală ;

— degenerescență tapeto-retiniană bilaterală, interesînd în general regiunile maculare ; leziunile retinei centrale sînt de tip pigmentar, realizînd aspectul caracteristic de „sare și piper".

Deși leziunile anatomice retiniene sînt importante, funcția vizuală este puțin tulburată, atît în ceea ce privește acuitatea cît și dimensiunile cîmpului vizual.

Examenul electroretinografic este totdeauna normal.

Se evidențiază însă alterări ale traseelor electroencefalografice.

Frecvența asocierii surdi-mutității cu degenerescența tapeto-retiniană este întîlnită în aproximativ 7% din totalul cazurilor de surdi-mutitate congenitală. Despre etiologia, patogenia și tratamentul acestui sindrom nu se știu astăzi decît foarte puține lucruri, și acestea, în stadiul de supoziții.

Bibliografie

1. RAVAULT P. M. — Syndromes en ophtalmologie Guide-Dictionnaire, Ed. Doin-Doren, Paris, 1970, p. 11.

Apert

În anul 1906 E. Apert descrie sindromul clinic de dismorfie craniană, cauzată de sinostoza precoce, asociat în mod constant cu sindactilie și în mod facultativ cu multiple alte anomalii. Anomaliile caracteristice sindromului Apert, apar în literatura medicală și sub alte denumiri : *„acrocefalo-sindactilie"*, *„acrosfeno-dactilie"*, *„acrocranio-disfalangie"*, *„acrocefalie Apert"* sau *„oxicefalie-sindactilie"*.

Simptomatologie.

Anomalii craniene :

— acrocefalie anterioară, cu craniul în formă de „turn", prin închiderea precoce a suturii craniene longitudinale și sagitale (o veritabilă craniostenoză). Capul este lățit in sens transversal și cu diametrul anteroposterior mult micşorat, profilul occipito-cervical al craniului fiind rectiliniu. Uneori se produce sinostoza tuturor suturilor craniene (oxicefalie) şi în consecinţă, apar importante modificări ale feţei, însoţite uneori şi de un sindrom de hipertensiune intracraniană ;

— lăţirea şi aplatizarea feţei, cu aspect de „falsă exoftalmie“, prin lipsa de profunzime a orbitelor ; exoftalmie adevărată ;

— hipertelorism sau/şi aspect antimongoloid al fantelor palpebrale ;

— nas proeminent ;

— boltă palatină ogivală, uneori şi dehiscentă ;

— maxilar superior mic şi mandibulă proeminentă ;

— hidrocefalie (foarte rar).

Anomalii digitale :

— sindactilii, prin fuziunea completă (chiar şi a unghiilor) a 2 sau 4 degete de la mîini sau de la picioare. Caracteristic este faptul că atît policele cît şi halucele rămîn totdeauna libere, realizînd aspectul de „mînă în lingură“ ; polidactilie (mai rar) ;

— atrofia degetelor şi deformarea lor.

Anomalii oculare : atrofie optică ; edem pupilar ; strabism convergent ; cataractă uni- sau bilaterală ; nistagmus. Toate acestea se însoţesc de tulburarea severă a funcţiei vizuale.

Debilitate mintală, în general cu indice redus de deficit.

Anomalii asociate inconstant :

— atrezie coanală ; spina bifida ; vertebre fuzionate ;

— sinostoza articulaţiei cotului ; scapule aplatizate ;

— imperforaţie anală ;

— telangiectazii sau aspect cronic marmorat al tegumentelor ;

— icter hemolitic ;

— întîrziere psihică ;

— anomalii cardiace (recent descrise de Geormăneanu M. şi colab.).

Etiopatogenie. Cele mai multe cazuri apar sporadic, ceea ce pledează pentru o embriopatie. În multe cazuri însă este vorba de o anomalie familială, transmisă ereditar, fie printr-o genă autosomală, dominantă, cu penetranţă variabilă, fie sporadic, printr-o genă autosomal recesivă. Modificarea genetică ce dictează apariţia anomaliilor caracteristice acestui sindrom, se datorează unei mutaţii spontane, produse în structura genetică sub influenţe exo- sau endogene, încă necunoscute. Incidenţa bolii nu este mare (1/160 000 naşteri), fără a exista diferenţe de sex. Se pare că consanguinitatea părinţilor joacă un rol important în apariţia bolii la descendenţi. Din punct de vedere etiopatogenic, sindromul Apert se încadrează în grupa discranio-disfalangiilor, întîlnite relativ frecvent în patologia copilului, iar din punct de vedere al manifestărilor clinice se apropie, mai mult sau mai puţin, de sindroamele „Ullrich-Feichtigher“, „Ellis van Creveld“, „Potter“, „Weyers-Thier“ şi de „maladia Cruzon“ (mai ales prin discranie).

Evoluţia şi prognosticul sînt nefavorabile, datorită numeroaselor şi variatelor anomalii morfologice, cu repercusiuni asupra unor funcţii importante ale organismului (vederea, dezvoltarea psihică).

Tratament. Ca şi în celelalte anomalii încadrate în grupa discraniodisfalangiilor, nu există un tratament specific, iar măsurile terapeutice patogenice şi simptomatice sînt paleative. Se poate încerca craniectomie liniară de-a lungul suturilor închise prematur, în primele luni după naştere, pentru a împiedica craniostenoza şi a permite o normală dezvoltare a creierului. Sindactilia se va opera numai dacă afectează policele, a cărui independenţă în mişcare este necesară permanent în viaţă.

Întîrzierea psihică impune participarea copilului la o şcoală ajutătoare.

Cunoştinţele actuale reduse nu permit încă un sfat genetic, valabil în toate cazurile de sindrom Apert.

Bibliografie

1. APERT E. — *Soc. Méd. Gaz. hôp.*, 1906, 1 758.
2. COMAN O., WEINTRÄUB B., DANETIU I. — *Pediatria (Bucureşti)*, 1966, 6, 567.
3. RAVAULT P. M. — Syndromes en ophtalmologie, Guide-Dictionnaire, Ed. Doin-Doren, Paris, 1970, 12.
4. GEORMĂNEANU M., PANĂ E. — *Pediatria (Buc.)*, 1975, 24, 1, 55.
5. COHEN M. — *Birth Defects.*, 1975, 11, 2, 137.
6. CARRATU A., FANUCCI A., ASSUMMA M. — *Min. Pediat.*, 1978, 30, 15, 1 237.

Aport — Gallais

Sindromul descris în anul 1910 de către Aport şi Gallais este o variantă a intersexualităţii, caracterizat prin prezenţa, la fete, a organelor genitale externe cu aspect de masculinizare şi organe genitale interne de tip feminin. Sindromul este cunoscut şi sub denumirea de *„pseudohermafroditism feminin“*.

Simptomatologie.

Organele genitale externe prezintă încă din primele luni de viaţă, modificări importante, unele caracteristice :

— hipertrofia clitorisului, acesta luînd aspectul unui mic penis (foarte asemănător penisului hipospadic) ;

— labiile mari, groase, acoperă labiile mici (uneori acestea din urmă putînd chiar lipsi) ;

— vaginul este hipoplazic sau chiar aplazic ;

— sînii sînt mici, nedezvoltaţi ;

— amenoree.

Organele genitale interne sînt prezente, dar de tip infantil ; ovarele sînt mici, fără corpi luteici.

Dezvoltarea somatică a acestor bolnave se face în primii ani de viaţă mai rapid decît la martori dar, în jurul vîrstei de 10 ani, creşterea se opreşte, tinerele rămînînd hipostaturale.

Procesul de virilizare precoce, caracteristică acestui sindrom, determină apariţia părului pubian înainte de vîrsta de 2 ani, apoi a părului axilar şi a hirsutismului feţei şi copului.

La vîrsta adolescenţei, bolnava netratată are un aspect masculin : statură mică, membre scurte, musculoase, voce îngroşată, hipertricoza gambelor, pieptului şi feţei.

Caracterul psihic fiind masculin, se produce uneori inversiunea instinctului sexual.

Tulburările hidroelectrolitice denotă pierderi de sodiu, retenţie de potasiu precum şi vărsături şi scădere ponderală.

Hipertensiunea arterială este frecvent întîlnită la aceşti bolnavi, dar nu obligatoriu.

Examenele de laborator :

— scăderea cortizolului şi aldosteronului plasmatic ;

— creşterea eliminării urinare de hormoni androgeni (pregnandiol şi etiocolanolon) şi de 17 cetosteroizi.

Anatomie patologică. Glandele suprarenale constituie sediul principalelor leziuni histopatologice, sub forma hiperplaziei zonei reticulate din cortex (ocupînd în final mai mult de 50% din cortexul suprarenalei). Hiperplazia acestei zone apare chiar din primele zile ale vieții nou-născutului.

Zona glomerulară este hipoplazică sau chiar absentă în cele mai multe cazuri, în timp ce zona fasciculată este mult subțiată și rareori chiar absentă.

Ovarele prezintă modificări importante dar variabile cu vîrsta. În copilărie ovarele, macroscopic, nu diferă de cele ale copiilor normali. Odată cu înaintarea în vîrstă, ele devin patologice, ne mai prezentînd foliculi, dezvoltîndu-se în schimb în mod abundent stroma.

Etiopatogenie. Pseudohermafroditismul feminin este un sindrom de hiperfuncție adrenogenitală, produs prin disfuncția capsulei suprarenale, de diverse cauze. Cel mai frecvent factor etiologic este hiperplazia congenitală a corticosuprarenalei, anomalie cu caracter familial, evidentă din luna III-a de viață intrauterină, transmisă recesiv, cariotipul bolnavelor fiind 44 XX. Hiperplazia corticosuprarenalei duce la o anomalie în sinteza steroizilor corticosuprarenali (hidrocortizon, corticosteron și aldosteron), în sensul sintezei unor foarte mici cantități. Defectul în sinteză ține de imposibilitatea hidroxilării nucleului steroid al precursorilor — 17 hidroprogesteronul — impiedicînd transformarea acestora în hidrocortizon. Din cauza unui deficit enzimatic, probabil insuficiența 21-hidroxilazei, 17-hidroprogesteronul se transformă în produși androgeni (pregnandiol, etiocolanolon) care se elimină în exces prin urină.

Sinteza insuficientă de hidrocortizon determină creșterea secreției de ACTH, care la rîndul său stimulează, printr-un mecanism „feed-back" glanda suprarenală și în consecință determină pe de o parte hiperplazia ei, iar pe de alta, producerea în exces de hormoni virilizanți, singurii hormoni pe care-i poate sintetiza o astfel de suprarenală lezată.

Ca răspuns al organismului copilului la excesul acestor hormoni, apare virilismul precoce, necomplicat.

Dacă la deficitul de 21-hidroxilază se asociază și un deficit de 3-beta-aldehidrogenază, virilismului precoce i se asociază și tulburări hidroelectrolitice severe.

Cînd deficitul enzimatic este în 11-hidroxilază, virilismul este asociat cu hipertensiunea arterială, datorată excesului sintezei de D.O.C.A.

Printre alte cauze ale apariției sindromului Aport-Gallais se menționează :

— tumorile de cortex suprarenal (tumori maligne sau adenoame benigne) ;

— heperplazia suprarenalei, secundară sau cîștigată (de obicei după pubertate) ;

— sindromul adrenogenital, indus la copil de steroizii sexuali exogeni, administrați mamei în timpul sarcinii ;

— hiperfuncția fragmentelor ectopice ale cortexului suprarenal în ovare, eventualitate cu totul excepțională în patologia copilului.

În funcție de cantitatea hormonilor androgeni se produc și fenomenele de virilizare a aparatului genital extern. Secreția redusă a acestor hormoni va produce numai hipertrofia clitorisului ; una mijlocie determină persistența sinusului urogenital iar una foarte crescută duce la existența unor organe masculine complete, deși în punga labioscrotală nu se găsesc niciodată gonade.

Datorită multor asemănări etiopatogenice și clinice, unii autori consideră că sindromul Aport-Gallais ar constitui o parte componentă a mai cuprinzătorului sindrom Devre-Fibiger.

Evoluţie şi prognostic. Dacă sindromul este recunoscut şi diagnosticat corect, tratamentul hormonal instituit precoce poate asigura viitoarei femei, o viaţă socială şi genitală cvasinormală.

Tratamentul este diferit, după etiologie şi după momentul evoluţiei bolii.

Medicaţia cortizonică se dovedeşte salutară în cazul hiperplaziei corticosuprarenalei ; cortizonul inhibă sinteza hipofizară de ACTH. Doza de atac este de 100 mg/zi i.m., urmată de o doză de întreţinere de 3—5 mg/zi, în funcţie de eliminarea 17-cetosteroizilor urinari. Dar rezultatele sînt bune atîta timp cît durează tratamentul, căci imediat după intrerupere, unele din simptome reapar.

Dacă la originea sindromului stau leziuni tumorale ale glandelor suprarenale, se recomandă ablaţia lor chirurgicală sau numai exereza capsulei suprarenale.

În cazuri de masculinizare intensă se poate practica corectarea chirurgicală clitoridiană sau alte plastii în sfera organelor genitale.

Bibliografie

1. GRUMBACH M. M., VAN WYK J. J., WILKINS L. — *J. Clin. Endocr.*, 1955, 15, 1 161.
2. PRADER A. — *Schweiz. med. Wschr.*, 1957, 12, 278.
3. MELTER A., LAMBERT A., LUMBROSO P., TREVOUS R., DELZANT G., DE GROUCHY J., LAMBY M. — *Bull. Soc. Méd. Hôp.*, 1960, 76, 275.
4. JONES H. H., HELLER R. — Pediatric and Adolescent Gynecology, Ed. Williams and Wilkins, Baltimore, 1966.
5. FILIPESCU J., BÎRLOIU R., MATEŞ V., ORĂDEAN L., PREOTEASA C. — Ginecologie infantilă, Ed. medicală, Bucureşti, 1969, 131.

Arnold—Chiari

În anul 1894 J. Arnold împreună cu H. Chiari, descriu o anomalie congenitală foarte rară, din grupa disrafiilor, caracterizată prin lipsa de sutură sau absenţa primelor arcuri vertebrale posterioare cervicale, cu hernierea bulbului şi a unei părţi din cerebel în porţiunea superioară a canalului rahidian cervical. Sindromul descris şi cunoscut de atunci sub denumirea de *„sindrom Arnold-Chiari“*, apare publicat uneori şi sub denumirea de *„disrafia găurii occipitale“*.

Simptomatologie

Anomaliile osteo-articulare, congenitale, sînt mai puţin evidente clinic prin ele însele şi mai mult prin consecinţele severe asupra sistemului nervos central şi periferic. Manifestările neurologice sînt cele mai greu suportate de bolnavi, ele determinînd şi evoluţia nefavorabilă a acestui sindrom.

În general, debutul este lent şi necaracteristic.

Simptomatologia, la început foarte ştearsă sau chiar absentă mult timp, este pusă în evidenţă de multe ori prin intervenţia unei cauze declanşatoare : un traumatism craniocerebral sau o infecţie rino-faringiană. Prima manifestare care atrage atenţia asupra existenţei unei anomalii congenitale, chiar de la naştere, este prezenţa unui mielomeningocel. Ulterior apar alte manifestări clinice, care traduc existenţa anomaliilor osteo-articulare şi neurologice : prezenţa spinei bifida ; înclinarea laterală a capului ; devierea globilor oculari ; cefalee şi dureri cervicale intermitente şi pasagere (mai ales la copilul mare şi adult) la mobilizarea capului ; greţuri, vărsături.

Într-un mare număr de cazuri, datorită blocării circulaţiei lichidului cefalorahidian între ventriculul IV şi cisternele de la bază, se dezvoltă chiar din primele luni de viaţă hidrocefalie internă evolutivă, care determină apariţia a foarte numeroase şi diverse manifestări neurologice. Treptat, craniul sugarului creşte şi apar dificultăţi de alimentaţie şi tulburări respiratorii iar meningocelul (dacă există), se poate ulcera.

Manifestări de hipertensiune intracraniană : cefalee violentă ; stază papilară sau atrofie optică (tardivă), însoţită de tulburarea progresivă a funcţiei vizuale, mergînd pînă la cecitate.

Manifestări cerebeloase : vertij ; ataxie în mers şi în ortostatism ; disartrie ; tulburarea deglutiţiei ; tremurături intenţionale ; nistagmus.

Manifestări ale sistemului nervos periferic : parestezii ; pareze sau paralizii de tip spastic ; reflexe osteotendinoase exagerate ; semnul Babinsky prezent.

Manifestări ale nervilor cranieni :

— paralizie facială unilaterală, sau mai rar bilaterală ;

— paralizia nervilor oculomotori, exprimată cel mai frecvent prin strabism convergent sau prin diplopie.

Puncţia lombară şi analiza biochimică şi bacteriologică a lichidului cefalo-rahidian nu furnizează, de cele mai multe ori, date importante ; în schimb, efectuarea ei poate agrava sau poate determina chiar moartea rapidă a bolnavului, datorită decompresiunii bruşte şi angajării totale a amigdalelor cerebeloase şi a bulbului cerebral în canalul rahidian.

Examenele radiologice simple, evidenţiază :

— fosă posterioară mică ;

— lărgirea găurii occipitale şi a canalului cervical ;

— hidrocefalie (craniu mare, dehiscenţa suturilor) ;

— impresii digitale pe placa osoasă craniană ;

— turtirea şeii turceşti ;

— spina bifida cervicală, dorsală sau lombară.

Efectuarea examenelor radiologice complementare (mieloencefalografie gazoasă, mielografie cu lipiodol, ventriculografie gazoasă sau cu lipiodol, arteriografie cerebrală) sînt contraindicate la copiii sub 2 ani. Ele pot furzina însă la copilul trecut de această vîrstă şi la adult, semne directe şi indirecte de hidrocefalie, de angajare amigdaliană şi bulbară, precum şi de o compresiune a măduvei cervicale.

Examenul anatomopatologic. Din punct de vedere anatomo-topografic, sindromul Arnold-Chiari se prezintă sub 4 tipuri bine distincte :

Tipul I în care există numai elongaţia şi coborîrea amigdalelor cerebeloase, fără deplasarea bulbului. Acest tip se întîlneşte cel mai frecvent la copilul mare şi la adult. Din punct de vedere clinic poate rămîne asimptomatic toată viaţa iar descoperirea lui să fie cu totul întîmplătoare. Dacă este totuşi manifest clinic, primele simptome apar după vîrsta de 10 ani, dar şi atunci destul de şterse.

Tipul II în care se produce deplasarea porţiunii inferioare a cerebelului şi a bulbului prin gaura occipitală, în canalul rahidian. Acest tip se întîlneşte frecvent la sugar şi are drept corespondent clinic existenţa hidrocefaliei şi adesea şi a unui mielomeningocel.

Tipul III cu hernierea completă a cerebelului într-un mielomeningocel cervical.

Tipul IV în care se produce chiar hipoplazia cerebelului, din cauza hernierii lui complete ; vernisul nu se mai poate distinge iar amigdalele cerebeloase şi floculusul abia se mai pot sesiza. Această formă este excepţional de rară.

În afara anomaliei occipito-vertebrale, cu interesarea cerebelului și bulbului, se mai asociază alte anomalii vertebro-craniene :

— sudarea atlasului la osul occipital ;

— ascensiunea rahidiană în interiorul craniului, prin hipoplazie occipitală ;

— fuziunea a cîte 2—3 vertebre (cel mai adesea C_2 cu C_3), ca în sindromul Klippel-Feil ;

— spina bifidă cervicală, dorsală sau lombară.

Etiopatogenic. Sindromul Arnold-Chiari este o varietate malformativă a organogenezei măduvei spinării, coloanei vertebrale și a suprafețelor cutanate corespunzătoare. Disrafia, se manifestă prin : anomalii cerebeloase ; lipsa corpului calos ; spina bifida ; meningocel ; platibazie, sau printr-o elongație ectopică a cerebelului și a trunchiului cerebral, prin gaura occipitală, în canalul cervical. În unele cazuri, angajarea cerebelului și a trunchiului cerebral poate interesa și unele perechi inferioare de nervi cranieni, precum și rădăcinile nervilor cervicali. Tulburarea dezvoltării embrionare determină, prin exercitarea unei presiuni de sus în jos, de către creier, o hidrocefalie precoce și, în mod secundar, sindromul Arnold-Chiari.

Spre deosebire de teoria etiopatogenică expusă, altă teorie susține existența unei disgenezii primitive a creierului posterior, legată de factori teratogeni, care intervin precoce, în stadiul embrionar (între a 21-a și a 25-a zi de viață embrionară), determinînd la nivelul creierului anomalia Arnold-Chiari, iar la alte niveluri spina bifida, cu sau fără mielomeningocel. Atît prima cît și cea de a doua ipoteză susțin că anomalia Arnold-Chiari tinde să blocheze circulația lichidului cefalo-rahidian (cu atît mai rapid și mai intens, cu cît sugarul este mai mic) între ventriculul IV și cisternele de la bază, prin gaura Magendie. În plus, amigdalele cerebeloase și porțiunea mediană a lobilor inferiori ai cerebelului, împreună cu bulbul, intră în canalul rahidian și obstruează marea cisternă, în segmentele occipital și rahidian. Hidrocefalia rezultată este de tip „comunicant" și este responsabilă de creșterea presiunii intracraniene și de manifestările clinice consecutive acesteia.

Evoluție și prognostic. Apariția acestui sindrom la nou-născut este de gravitate majoră, datorită importantelor anomalii morfologice, traduse clinic prin hidrocefalie acută ; este incompatibilă cu supraviețuirea iar evoluția este rapid letală.

În cazurile cu evoluție mai lentă, sindromul Arnold-Chiari se complică prin apariția arahnoiditei cronice și alterărilor parenchimatoase ale nevraxului, accentuate, mai ales, odată cu instalarea tulburărilor de irigație sanguină a substanței nervoase. De obicei, tulburările neuropsihice, în aceste cazuri, apar tardiv și se manifestă, mai ales, sub forma paraplegiei, tetraplegiei și a întîrzierii psihice.

Tratament. Singurul tratament eficient îl constituie intervenția chirurgicală. Indicația operatorie nu este dictată de descoperirea radiologică a anomaliei osoase, ci numai de existența unor manifestări neurologice severe. Tratamentul chirurgical realizează decompresiunea structurilor nervoase și degajă obstacolul în calea comunicării libere a lichidului cefalo-rahidian între sistemul ventricular și spațiile subarahnoidiene. Intervenția chirurgicală constă din craniotomie occipitală, asociată cu laminectomie înaltă ; dura mater se secționează și se lasă deschisă. Bridele fibroase, adesea voluminoase, existente în jurul găurii occipitale, sînt secționate și decolate. Dacă există un grad avansat de hidrocefalie, se face derivație ventriculo-cardiacă, prin intermediul valvei Holter sau Pudenz (după tehnica clasică a intervenției chirurgicale pentru hidrocefalie).

Deși în unele cazuri rezultatul, cel puțin de moment, este favorabil, toate intervențiile chirurgicale în sindromul Arnold-Chiari comportă un mare risc postoperator, datorită tulburărilor bulbare ce pot surveni în perioada imediat postoperatorie, cauzînd de multe ori decesul bolnavului.

Bibliografie

1. ARNOLD J. — *Beitr. path. Anat. (Jena)*, 1894, 16, 1.
2. MICHIE I., CLARK M. — *Arch. Neurol. (Chicago)*, 1968, 18, 241.
3. AITA A. J. — Manifestări neurologice în bolile generale (traducere), Ed. medicală, București, 1968, 616.
4. LAMBERTZ J., ROUGERIE J., BAFFET F., ROSSIER A. — *Ann. Pédiat.*, 1970, 6—7, 442.
5. HARISPE L. — *Presse méd.*, 1970, 20, 933.
6. KREINDLER A. — Neurologia, vol. I, Ed. Academiei R.S.R., București, 1971, 260.
7. GEORMĂNEANU M. — Pediatrie, Ed. Didactică și Pedagogică, București, 1978, 180.

Babinsky — Fröhlich

Sindromul descris simultan în anul 1900 de către F. J. Babinsky și A. Fröhlich, în forma sa pură, se caracterizează prin asocierea dintre obezitate și hipogenitalism, provocate de o dereglare lezională sau funcțională hipotalamo-adenohipofizară. Sindromul este cunoscut și sub denumirile : *„sindrom adiposo-hipogenital“, „sindrom Launois-Cleret-Fröhlich“, „sindrom adiposo-hipogenital-Langeron“, „sindrom hipofizotalamic“, „sindrom Cléret-Fröhlich“.*

Simptomatologie.

Obezitate. Începutul dezvoltării obezității este posibil la orice vîrstă. La copil, cu cît este mai mic, cu atît obezitatea interesează corpul în întregime ; la copilul mare și la adult adipozitatea poate fi generalizată sau mai frecvent limitată, predominant la umeri, șolduri, coapse și la regiunea fesieră. La băieți, dezvoltarea excesivă a paniculului adipos în regiunea sînilor poate simula creșterea lor (pseudoginecomastie). Dacă se produce creșterea rapidă a paniculului adipos, apar vergeturi în regiunea coapselor, șoldurilor, feselor și chiar a sînilor. Depunerea excesivă de grăsimi la față realizează aspectul de „facies lunar“.

Hipogenitalism. În ansamblu, dezvoltarea organelor sexuale se face foarte lent și tardiv iar pubertatea și creșterea eliminării de gonadotrofine și de 17-cetosteroizi nu se instalează.

La fete, amenoreea primară sau secundară constituie regula.

La băieți, organele genitale externe sînt mici, pe de o parte prin hipodezvoltare, iar pe de altă parte prin dezvoltarea paniculului adipos al regiunii pubiene, care acoperă parțial penisul. Infantilismul genital și slaba dezvoltare a caracterelor sexuale secundare devin net vizibile la pubertate, cînd dealtfel sînt diagnosticate cele mai multe cazuri.

Alte manifestări asociate inconstant : nanism, determinat de dezvoltarea întîrziată a scheletului ; somnolență, sau din contră, insomnie ; hipo- sau hipertermie ; transpirație abundentă ; hiperfagie ; poliurie ; manifestări neurologice în cazul existenței de tumori intracraniene ; cefalee ; accese epileptiforme ; hemianopsie bitemporală, în cazul etiologiei tumorale hipofizare ; genu valgum. Se pot asocia și tulburări epifizare sau diencefalice, manifestate clinic prin nanism, acromegalie și diabet insipid. În stadiul terminal, bolnavii prezintă poliurie, somnolență excesivă și tulburări psihice progresive.

Cercetările de laborator evidențiază :

— glicemia scăzută sub limitele normale iar curba glicemiei provocate, alungită ;

— eliminarea de gonadotrofine și 17-cetosteroizi (în perioada pubertară) este diminuată sau absentă.

Examenul fundului de ochi indică semne discrete de stază papilară și hemianopsie bitemporală.

Examenul radiologic pune în evidență uneori modificări de formă a șeii turcești sau chiar prezența unor tumori intracraniene.

Din punct de vedere *anatomopatologic*, se descriu :

a) forme lezionale, provocate de tumori endocrine sau nervoase (la copil cea mai frecventă tumoare este craniofaringiomul iar la adult adenomul cromofob), leziuni inflamatorii sau vasculare ;

b) forme funcționale (benigne), în care examenul anatomopatologic nu evidențiază nici un fel de modificări morfopatologice atît în structurile endocrine cît și în cele nervoase.

Etiopatogenie. Sindromul Babinsky-Fröhlich apare la orice vîrstă, deoarece factorii etiologici pot interveni în oricare moment al dezvoltării. Totuși, cele mai frecvente cazuri sînt întîlnite la copil în perioada pubertății sau la adultul tînăr, cu predilecție pentru sexul masculin în perioada maturizării sexuale.

Din punct de vedere etiologic sînt posibile două eventualități :

— originea ereditară și familială (insuficient dovedită) ;

— urmarea unei leziuni hipotalamice, tumorale sau netumorale : tumori maligne sau benigne, traumatisme, necroze embolice, gome sifilitice, sechele postencefalitice. Sînt cazuri însă, în care caracterul organic, lezional nu poate fi dovedit ; în această situație se admite existența unor tulburări funcționale în sistemul neuro-endocrin.

Indiferent de cauză și mecanism patogenic, se ajunge la dezvoltarea distrofiei adiposo-genitale adevărate cu hipogonadism și obezitate prin modificări hipotalamice.

Evoluția și prognosticul sînt dependente de cauza care a determinat apariția sindromului. La copil, cele mai numeroase cazuri apar în cadrul craniofaringioamelor, iar prognosticul lor este nefavorabil.

Tratament. Formele tumorale se tratează prin iradiere, extirpare chirurgicală sau prin combinarea celor două procedee terapeutice. Radioterapia este indicată în formele fără expansiune tumorală. Rezultatele în craniofaringiom la copil sînt slabe ; în schimb în adenoamele cromofobe ale adultului (posibil și la copil) rezultatele sînt mai bune. În formele cu evoluție rapidă, în cazul insuccesului radioterapiei și în prezența manifestărilor de compresiune tumorală, se intervine chirurgical prin excizia tumorii, după care se continuă cu röntgenterapie postoperatorie, pentru a consolida rezultatele tratamentului chirurgical.

Tratamentul obezității este mai mult de ordin igieno-dietetic decît medicamentos. Se recomandă :

— regim alimentar hipocaloric ; mișcare multă ; sport în aer liber ;

— medicația catabolizantă, de tipul extractelor tiroidiene (tiroton sau tirotoxină) favorizează diminuarea obezității ;

— medicația anorexigenă este contraindicată sau recomandată cu prudență, numai în stadiul de început al bolii.

Tratamentul hipogonadismului este greu de realizat, deoarece :

— hormonul de creștere extras din hipofiza animală nu este eficient la om ;

— hormonul de creștere extras din hipofiza umană este eficace dar încă foarte greu de preparat.

În cazul criptorhidiei se administrează hormon gonadotrop corionic (gonacor ; prolan) în doză de 1 000 U.I., o dată la 3 zile, pînă se ajunge la 10 000 U.I. pe serie ; se repetă o serie de 2—3 ori. Uneori, rezultatele unui astfel de tratament sînt nu numai insuficiente dar chiar dăunătoare, prin declanșarea unor reacții alergice severe.

Tratamentul se substituie cu hormonii sexuali (testosteron propionat în doze de 25 mg i.m., de 2 ori pe săptămînă, 100 mg pe serie, repetate 2—3 serii ; sau testolent 50 — 100 mg i.m., în administrare unică lunară) este recomandat numai în perioada prepubertară. Dacă nu s-a obținut coborîrea testiculară în scrot după cîteva serii cu un astfel de tratament medicamentos, se recurge la tratamentul chirurgical al criptorhidiei.

Întîrzierea pubertății beneficiază de același tratament și după aceeași posologie ca și în cazul criptorhidiei. La fete, rezultatele tratamentului cu hormon gonadotrop sînt slabe și din acest motiv se preferă terapia de substituție cu hormoni estrogeni (etinil-estradiol 0,005—0,010 mg/zi, oral, în serii de cîte 20 de zile consecutive pe lună).

În prima copilărie, în funcție de starea de activitate a tiroidei și a suprarenalei, tratamentul de lungă durată cu hormoni tiroidieni (tiroton, tirotoxină) asociați cu hormoni glucocorticosteroizi, poate să producă ameliorarea clinică.

În general, tratamentul de substituție cu hormoni sexuali este capabil să determine apariția caracterelor sexuale secundare dar nu pot corecta și sterilitatea. La băieți, sub tratament, apar caracterele sexuale secundare iar creșterea și dezvoltarea sînt cvasinormale.

La fete, aflate în perioada pre- și pubertară, administrarea hormonilor sexuali masculini și feminini dezvoltă caracterele secundare dar nu combate sterilitatea, de care ele vor da dovadă mai tîrziu. Toate tratamentele hormonale de substituție (hormoni gonadostimulatori estrogeni și progesteron) administrate în cicluri artificiale dau rezultate satisfăcătoare cînd sînt aplicate judicios și în doze optime, dar odată cu suprimarea tratamentului tulburările clinice reapar.

Bibliografie

1. BABINSKY J. F. — *Rev. neurol. Paris*, 1900, 8, 531.
2. KLEIN D., JENNY R. — *Rev. Oto-Neuro-Ophtal.*, 1958, 28, 368.
3. MILCU M. ST. — Endocrinologie clinică, Ed. medicală, București, 1967, 152.
4. BRICAIRE H., ALBEAUX-FERNET M., LUMBROSO P., NETTER A., SEBAOUN J. — *Presse méd.*, 1969, 77, 1 665.
5. FILIPESCU I., MATEȘ V., BÎRLOIU R., PREOTEASA C., ORĂDEANU L. — Ginecologie infantilă, Ed. medicală, București, 1969, 224.
6. IONESCU AMZA G. (sub redacție) — Vademecum terapeutic, Ed. medicală, București, 1971, 520.

Banti

Sindromul descris în anul 1894 de către C. Banti este caracterizat clinic prin asocierea splenomegaliei cu ciroza hepatică iar fiziopatologic prin hipertensiune portală şi hipersplenism.

Sindromul mai este cunoscut sub numele de : *„sindrom Senator-Banti“*, *„maladia Banti“*, *„boala Frugoni“*, *„anemia splenică“*, *„splenomegalia congestivă“*.

Simptomatologie. Debutul este de cele mai multe ori lent şi insidios ; rareori poate fi brusc, manifestat prin hemoragii gastrointestinale. Simptomele de debut sînt nespecifice : meteorism abdominal ; anorexie ; astenie ; stare subfebrilă ; diaree ; subicter. După un interval variabil de timp (luni de zile) apar :

Splenomegalie, uneori foarte importantă. Splina creşte lent şi devine dură. Splenomegalia antrenează o serie de modificări hematopoietice ; prin inhibiţia medulară splenopatică apare anemie, leucopenie şi trombocitopenie, cu sau fără purpură trombocitopenică evidentă.

Hepatomegalie. La început ficatul este uşor mărit de volum, dar creşte progresiv. Proporţional cu splenomegalia, hepatomegalia este mult mai redusă. Cu timpul, ficatul scade în volum şi apar manifestări edificatoare ale hipertensiunii portale şi cirozei hepatice : varice esofagiene ; circulaţie colaterală superficială evidentă pe abdomen ; hemoroizi ; ascită. Ascita se instalează atunci cînd obstacolul circulator este situat central faţă de vărsarea venei mezenterice superioare şi inferioare în vena portă.

Hemoragii gastrointestinale. Datorită existenţei unui obstacol în circulaţia portală, se dezvoltă în mod compensator circulaţia colaterală de-a lungul porţiunii fundice a stomacului şi pe esofag. Cu timpul, acestea devin adevărate varice gastrice şi esofagiene, care se pot rupe uşor şi produce hemoragii severe, manifestate clinic ca hematemeză sau ca melenă ; ele pot apărea la intervale variabile şi uneori sînt atît de grave, încît pot provoca moartea bolnavului. În timpul sau imediat după hemoragia gastrointestinală splenomegalia se reduce sau splina revine chiar la dimensiunile normale, pentru a reapărea splenomegalia după cîteva zile. Anemia, la început moderată, devine cu timpul severă (atunci cînd apar şi hemoragii gastrointestinale). De cele mai multe ori, anemia este exprimată clinic prin prezenţa asteniei şi a palorii tegumentelor şi mucoaselor.

Din punct de vedere clinic, sindromul Banti evoluează în trei stadii :

Stadiul I, cu o evoluţie durînd între 3 şi 12 ani, în care bolnavul prezintă : splenomegalie importantă ; anemie hipocromă progresivă (cu microcitoză, poikilocitoză) şi absenţa semnelor de regenerare sanguină ; treptat se instalează şi hepatomegalie.

Stadiul II, cu evoluţie de aproximativ un an ; hepatomegalia începe să fie însoţită de semne progresive de ciroză hepatică.

Stadiul III, cu evoluţie de pînă la un an ; ficatul se reduce în volum şi apar : ascită, icter, anemie severă, diaree trenantă, caşexie. În acest stadiu sînt posibile cele mai frecvente şi grave hemoragii gastrointestinale.

Examenele de laborator. Examenul hematologic (sîngele periferic şi mielograma) evidenţiază modificări nespecifice, dar foarte importante şi constante.

În sîngele periferic se constată :

— anemie ; inițial normocitară, devine într-un stadiu mai avansat macrocitară ;

— număr crescut de reticulocite (foarte crescut după o hemoragie gastrointestinală) ;

— leucopenie moderată dar cu formulă leucocitară normală ;

— trombocitopenie moderată, de cele mai multe ori ; uneori atinge valori de 70 000/mm^3.

Mielograma. La începutul bolii aspectul măduvei este normal. Cu timpul, măduva devine bogată în celularitate dar cu semne de oprire în maturația elementelor (mai evidentă pentru seria roșie).

Examenul radiologic evidențiază splenomegalie și hepatomegalie ; la examenul esofagului cu bariu apar evidente varice sinuoase și de calibru diferit.

Măsurarea presiunii intraportale prin puncție splenică indică creșterea considerabilă a acesteia, de la 245 mm/ser fiziologic (valori normale), la 300 și uneori chiar la 500 mm/ser fiziologic ; această creștere este oarecum specifică sindromului Banti, deoarece în splenomegaliile de altă cauză, presiunea intraportală este cvasinormală.

Splenoportografia evidențiază presiunea crescută în vena splenică sau portă și uneori, chiar locul eventualului obstacol.

Etiopatogenie. Sindromul Banti se instalează la copil ca o consecință a unor boli abdominale de origine infecțioasă (tromboflebite infecțioase) ; după unele enterite trenante ; după infecții ombilicale ale nou-născutului. Sindromul apare mai ales la copii și adulții tineri. La copil cel mai frecvent apare la vîrsta de 2—4 ani dar s-au descris destule cazuri și la sugari.

Din punct de vedere patogenic, Banti admitea existența unei boli splenice primitive (atrofia foliculară ; fibroadenie), care prin toxinele splenice (?) ar duce la afectarea progresivă a sistemului port și, mai tîrziu, la dezvoltarea unei ciroze hepatice. Bineînțeles că acest punct de vedere este simplist și nu mai poate fi acceptat astăzi. Dealtfel, ca entitate nosologică independentă, sindromul Banti este contestat astăzi din ce în ce mai mult. În lumina datelor noi, patogenia sindromului este explicată prin creșterea presiunii în circulația portală. O tulburare în circulația hepato-porto-splenică creează un obstacol în fluxul venos splenic și provoacă stază splenică cronică. Dacă staza pasivă din vena splenică și din splină se prelungește o lungă perioadă de timp, se produc distensia sinusurilor splenice și hemoragii ; concomitent, se produce hiperplazia celulelor reticulare și limfatice splenice iar rezultatul final este splenomegalia hipersplenică.

Obstacolul circulator poate fi situat :

— la nivelul venei porte sau splenice și chiar în splină : tromboflebita venei porte sau splenice ; tromboza arterei splenice ; transformarea cavernoasă a venelor ;

— în ficat (prin constricție vasculară și fibroză), cum este cazul în ciroza hepatică idiopatică, ciroza luetică sau ciroza cardiacă de stază, galactozemia, boala Wilson, atrezia biliară ;

— în caz de compresiune din afară (prin ganglioni sau tumori) asupra venelor sistemului portal ;

— în cazul malformațiilor congenitale ale venelor.

În multe cazuri însă, nu se găsește o cauză care să explice creșterea presiunii venoase în circulația portală.

Evoluție și prognostic. Sindromul evoluează de obicei cronic și relativ sever. Prognosticul depinde de apariţia şi repetarea hemoragiilor digestive (ruperea varicelor esofagiene sau a hemoroizilor) de instalarea rapidă a insuficienţei hepatice, de apariţia trombozelor în venele sistemului port sau de apariţia unor infecţii intercurente.

Tratament. Neexistînd un tratament etiologic, măsurile terapeutice sînt îndreptate înspre reducerea hipertensiunii portale şi a consecinţelor acesteia, hemoragiile digestive. Fără realizarea acestui obiectiv, moartea bolnavului survine în 1—2 ani.

Regimul igieno-dietetic constă din repaus fizic şi psihic, alimentaţie dietetică lipsită de excitante şi condimente, cu reducerea aportului lipidic (mai ales de origine animală).

Anemia se combate prin administrare de fier fie oral fie parenteral, după posologia obişnuită oricărei anemii.

Hemoragiile acute severe ale tractului gastro-intestinal se pot trata prin : repaus ; alimentaţie sub formă lichidă ; aplicarea pungii de gheaţă pe abdomen ; calmarea peristaltismului gastrointestinal (prin administrare de papaverină, atropină, lizadon) ; tamponament local cu ajutorul unui balon introdus în esofag sau stomac.

Tratament chirurgical. În formele de cauze extrahepatice ale sindromului, se indică splenectomia şi realizarea unei anastomoze între vena splenică şi vena renală ; această intervenţie nu este posibilă decît la copilul trecut de vîrsta de 8 ani (datorită calibrului redus, insuficient, al venelor). Splenectomia este indicată în cazurile în care semnele de hipersplenism (splenomegalie, anemie, leucopenie, trombocitopenie, astenie) sînt evidente şi se datorează exclusiv leziunii venei splenice. Cînd obstacolul este aproape de ficat sau chiar intrahepatic, splenectomia nu are valoare.

În cazul stenozelor sau cînd obstacolul este intrahepatic, splenectomia se asociază cu realizarea unei legături directe între vena portă şi vena cavă.

În ansamblu, tratamentul chirurgical al sindromului este greu de realizat şi nu lipsit de riscuri intra- şi postoperatorii. Se apreciază la circa 15% mortalitatea intraoperatorie şi la 25—30% mortalitatea postoperatorie (prin hemoragii, tromboze).

Bibliografie

1. BANTI G. — *Sem. Méd.*, 1894, 13, 318.
2. DAMESHEK W. — *Bull. N. Y. Acad. Med.*, 1955, 31, 133.
3. FANCONI G., WALLGREN A. — (sub redacţie) — Manual de pediatrie, Ed. VII-a (traducere) Ed. medicală, Bucureşti, 1965, 406.
4. POPESCU A. E. — Hematologie clinică, Ed. medicală, Bucureşti, 1966, 697.
5. GRIMM J. — *Archiv. Kinderheilk.*, 1968, suppl. 56, 68.
6. GEORMĂNEANU M., ROŞIANU S. — Patologia sugarului şi copilului mic, Ed. medicală (Buc.), 1975, 617.
7. POPOVICI A., CHICOŞ ST., SETLACEC D. — *Chirurgie*, 1978, 27, 2, 135.

Barlow

Deşi prima descriere clinică a sindromului aparţine lui J. V. Reid (1961), J. B. Barlow este cel care a completat descrierea sa clinică şi a introdus în practică metode moderne angiocardiografice utile în diagnosticul sindromului, care din 1968 îi poartă numele, dar care mai apare publicat şi sub denumirile : *„prolaps valvular mitral"*, *„click şi suflu mesotelesistolic"*, *„sindrom Barlow-Reid"* sau *„sindromul de balonizare a valvulei mitrale"*.

Sindromul se caracterizează clinic prin existenţa unui „click“ mezosistolic şi a unui suflu telesistolic, patogenic printr-un prolaps funcţional al valvulei mitrale mai ales la mijlocul sistolei şi histopatologic prin degenerescenţa mixomatoasă a acestei valvule.

Simptomatologie. Sindromul Barlow se întîlneşte la bolnavi de toate vîrstele, adulţi şi copii, dar cu maximum de frecvenţă la adulţii între 30 şi 40 de ani ; există o predominanţă netă pentru sexul feminin (60—70%). El se întîlneşte în patologie relativ frecvent ; mai mult, 5—10% din indivizii normali prezintă această afecţiune disgenetică. Se apreciază că jumătate din cazuri sînt descoperite de obicei la o auscultaţie sistematică a cordului ; în cealaltă jumătate a numărului de cazuri fie că nu există o modificare stetacustică netă, fie că semnele funcţionale sînt prezente dar de intensitate redusă, de obicei prezente sub forma de astenie, dispnee de efort, dureri precordiale, palpitaţii, lipotimii, sincope. Aceste ultime cazuri, cu o simptomatologie atît de nespecifică pot fi greşit etichetate drept spasmofilie, astenie neurocirculatorie, nevroză etc.

Din punct de vedere stetacustic, caracteristice sindromul Barlow sînt „clik“-ul sistolic şi suflul telesistolic dar ambele sînt variabile cu modificările de poziţie a bolnavului.

„Click“-ul (pocnetul) sistolic apare ca un zgomot sec, scurt şi de înaltă frecvenţă, ocupînd mezo- sau mezotelesistola ; în cele mai multe cazuri „click“-ul este unic dar poate fi şi dublu.

Suflul telesistolic traduce totdeauna un grad variabil de insuficienţă mitrală. El este dulce, puţin intens, localizat la vîrful cordului, ocupînd mezo- sau mezotelesistola. Intensitatea suflului creşte în decubit lateral stîng sau în expirul forţat iar în ortostatism poate deveni holosistolic. Există însă şi cicluri cardiace cu alternanţe de zgomote normale şi de zgomote cu suflu telesistolic. În cele mai multe cazuri apariţia şi instalarea suflului este precedată de „click“.

Inconstant se mai asociază :

— anomalii cardiace : miocardiopatia obstructivă ; valvulite reumatismale ; comunicare interatrială ;

— anomalii scheletice ale coloanei, toracelui, extremităţilor.

Examenele paraclinice sînt singurele capabile să precizeze diagnosticul.

Radiografia toracică permite observarea unei cardiomegalii şi, în multe cazuri, a unei dilataţii aortice.

Fonocardiograma evidenţiază atît caracterul „click“-ului şi suflului cît şi variaţiile lor la modificarea presiunii maximale.

Electrocardiograma indică existenţa a două tipuri de anomalii electrice :

— tulburări de ritm, de tip supraventricular, sub forma unei tahicardii, flutter-fibrilaţie atrială, rareori şi ventriculară, frecvente extrasistole, bloc atrio-ventricular de gradul I sau II ;

— tulburări de repolarizare, cu apariţia undei U, adesea în derivaţiile precordiale stîngi şi imagini de ischemie sau chiar de leziune în derivaţiile postero-inferioare, eventual şi precordiale stîngi.

Angiocardiografia ventriculară stîngă, deşi dificil de realizat din punct de vedere tehnic, este necesară în unele cazuri, putînd obiectiviza prin rezultatele sale existenţa prolapsului valvular în sistolă şi amplitudinea variaţiilor sale poziţionale (regurgitaţia mitrală), precum şi anomalii de contracţie a ventriculului stîng.

Echocardiografia este însă principala investigaţie paraclinică, capabilă să precizeze diagnosticul în 70—80% din cazuri, chiar şi în cele cu evoluţie clinică silenţioasă.

Două sînt aspectele sale caracteristice :

— imaginea în „cupolă" a valvulei mitrale. Cele două valvule mitrale sînt normale la debutul sistolei, dar la mijlocul ei, în mod brusc, valvula mică capătă o mişcare de prolaps posterior, depărtîndu-se în acest mod de marea valvulă, care se deformează şi ea, devenind mai plată sau uşor concavă ;

— imaginea în „hamac" sau în forma literei U, rezultată din mişcarea brutală a micii valvule la debutul sistolei, deviere ce devine maximă în mezosistolă şi chiar către sfîrşitul sistolei.

Etiopatogenie. Etiologia sindromului Barlow nu este unică.

În forma „aparent" primitivă (idiopatică), care cuprinde cele mai multe cazuri, originea anomaliei este genetică, transmiterea ei făcîndu-se după modul autosomal dominant.

Nu s-a precizat însă în ce mod această alterare genetică determină fragilitatea ţesutului conjunctiv al valvulei mitrale şi localizarea primitivă la zona de implantare a pilierilor valvulari a unor leziuni de miocardiopatie.

În formele secundare, sindromul Barlow este consecinţa unor afecţiuni cardiace şi extracardiace diverse :

— endocardite bacteriene sau reumatismale ;

— cardiopatia ischemică ;

— afecţiuni genotipice diverse (sindrom Turner, Noonan) ;

— distrofia ţesutului conjunctiv elastic (sindrom Marfan) ;

— după traumatisme toracice sau după intervenţii chirurgicale cardiopulmonare.

Din punct de vedere patogenic, lucrurile sînt mai bine lămurite. Prolapsul valvular mitral este caracterizat prin bombarea anormală a uneia sau chiar a ambelor valvule mitrale în urechiuşa stîngă, în timpul sistolei, traversînd inelul mitral, favorizată de insuficienţa mitrală.

Rezultă zgomotul de „click" datorat punerii brutale în tensiune a cordajului valvular şi regurgitarea mitrală către sfîrşitul sistolei cînd prolapsul valvular este maxim şi cînd apare şi suflul sistolic. Aceste modificări de poziţie a valvulei mitrale duc la reducerea volumului ventriculului stîng şi, în consecinţă, la apariţia unei suferinţe miocardice localizată la zona implantării pilierilor (mai ales a celui posterior). În acest stadiu, prolapsului valvular i se asociază şi o miocardiopatie primitivă.

În patogenia sindromului intervin şi factori favorizanţi :

— fragilitatea constituţională sau cîştigată a ţesutului conjunctiv al valvulelor ;

— insuficienţa aparatului subvalvular (cordaje alungite sau o disfuncţie a pilierilor) ;

— hipercontracţia miocardică localizată, de cauză genetică sau cîştigată, proiectînd pilierii în cavitatea ventriculară stîngă, în sistolă, concomitent cu hiperlaxitatea cordajelor.

Evoluţia şi prognosticul sînt în funcţie de etiologia prolapsului valvular. În general, afecţiunea este bine tolerată, compatibilă cu o viaţă normală. Ceea ce întunecă însă prognosticul sînt complicaţiile ce pot apărea în orice moment al evoluţiei :

— tulburări de ritm, cu fibrilaţie atrială sau ventriculară şi moarte subită ;

— grefarea unui proces infecţios pe valvula mitrală ;

— ruperea cordajelor valvulare.

De dată mai recentă (Barnett şi colab., 1976) s-a descris o altă severă complicaţie, infarctul cerebral, probabil printr-o embolie pornită de la valvula mitrală, în cazul unei tulburări de ritm, brusc instalată.

Tratamentul este patogenic, simptomatic și mai ales profilactic. Se impune supravegherea cardiologică atentă, pentru a se stabili gradul de evolutivitate al afecțiunii și a se preveni la timp și eficient, grefarea unor infecții bacteriene pe valvula mitrală. Tulburările de conductibilitate și de excitabilitate miocardică, cît și combaterea durerii pe care o prezintă bolnavii în cazul evoluției nefavorabile a bolii (prin ischemie miocardică) se corectează prin administrarea medicației beta-blocante.

În cazul ruperii cordajelor sau în agravarea progresivă a insuficienței mitrale, se poate recurge la plastie valvulară.

Bibliografie

1. BARLOW J., BASMAN C., POCOCK W., MARCHAND P. — *Brit. Heart J.*, 1968, 30, 203.
2. BARLOW J., POCOCK W. — *Am. Heart. J.*, 1975, 90, 636.
3. PROCACCI P., SAVRAN S., SCHREITTER S., BRYSON A. — *N. Engl. J. Med.*, 1976, 294, 1 086.
4. DRONION J., PERNOD J. — *Cah. Méd.*, 1977, 3, 16, 999.
5. TREMBLAY G. — *L'union Médicale du Canada*, 1977, 106, 7, 1 026.
6. JULIEN J., LAPUYADE G., LAGUENY A., DALLACHIO M., CLEMENTY P. — *Nouv. Presse Méd.*, 1978, 7, 1, 48.

Bartenwerfer

Sindromul descris în anul 1924 de către Bartenwerfer (al cărui nume îl poartă în cele mai multe publicații), cunoscut și sub numele de *„sindrom Marquito“* sau de ***„disostoză encondrală metacpifizară“***, este un ansamblu plurimalformativ apărut la copil.

Simptomatologie

— nanism disarmonic, disproporționat, care devine evident mai ales după primul an de viață;

— luxație congenitală de șold, uni- sau bilaterală, evidențiată chiar în cursul primului an de viață. Luxația șoldului face dificil mersul la vîrsta la care copilul începe să pășească, antrenînd cu timpul modificări ale coloanei vertebrale și ale bazinului;

— deformații ale toracelui, tipice pentru rahitism, ce apar precoce (3—5 luni): torace îngust; mătănii costale; șanț Harrison;

— deformații vertebrale și ale coloanei vertebrale în ansamblu. Se întîlnesc anomalii de formă (mai ales turtirea lor) și de mărime, iar coloana vertebrală poate prezenta lordoze, scolioze sau cifoze;

— deformații ale masivului facial: facies mongoloid; boltă palatină ogivală; hipertelorism; epicantus.

Anomalii asociate facultativ: picior strîmb congenital; picior plat; laxitate articulară exagerată, localizată mai ales la articulația pumnului și cotului.

Etiopatogenie. Etiologia nu este cunoscută. Anomaliile osoase care apar la diverse niveluri se încadrează din punct de vedere anatomo-patologic în rîndul *„disostozei encondrale“*, cu mențiunea că sînt afectate numai epifizele și metafizele osoase, în timp ce diafizele rămîn intacte. Afecțiunea are caracter ereditar iar transmiterea se face după modul recesiv.

Evoluție. Dezvoltarea progresivă a simptomelor, pe măsură ce copilul înaintează în vîrstă, fac să iasă în evidență mai bine infirmitățile care se instalează definitiv. În toate cazurile intelectul este şi rămîne intact.

Tratament. Necunoaşterea etiologiei şi patogeniei acestui sindrom explică şi inexistenţa oricărui tratament medical. Tratamentul ortopedic poate rezolva numai parţial unele din deficienţele motorii care se instalează datorită anomaliilor osteoarticulare.

Bibliografie

1. FEIGHIN M. (sub redacţie) — Lexicon de simptome şi sindroame (traducere), Ed. medicală, Bucureşti, 1962, p. 22.
2. FANCONI G., WALLGREN A. (sub redacţie) — Manual de pediatrie, Ediţia VII-a (traducere), Ed. medicală, Bucureşti, 1965, p. 865, 869.
3. REVAULT P. M. — Syndromes en ophtalmologie, Guide-Dictionnaire, Ed. Doin-Doren, Paris, 1970, p. 26.

Bartter

În anul 1962, Fr. Bartter descrie un sindrom clinic întîlnit foarte rar atît la adult cît şi la copil, pe care-l defineşte ca o hiperplazie celulară juxtaglomerulară, cu hiperaldosteronism secundar. Sindromul mai este cunoscut şi sub denumirea de *„hipokaliemia cronică familială, cu hiperkaliurie“*.

Simptomatologie. Cu toate că modificările bioumorale şi anatomo-patologice sînt severe şi constante iar unele şi specifice, simptomatologia este destul de săracă şi nespecifică. Astfel, bolnavii prezintă :

— întîrziere în dezvoltarea pondero-staturală, cu atît mai evidentă cu cît debutul tulburărilor biochimice este mai precoce (primele tulburări clinice apărînd cel mai devreme la vîrsta de 3 luni) ;

— hipotonie musculară, interesînd întreaga musculatură scheletică, cu precădere a membrelor ;

— apatie, fatigabilitate ;

— poliurie cu posibilitatea instalării rapide a sindromului de deshidratare, favorizată uneori şi de existenţa vărsăturilor abundente ;

— polidipsie ;

— constipaţie sau din contră diaree ;

— convulsii tetanice recidivante ;

— întîrzierea maturaţiei osoase, osteoporoză şi leziuni metafizare discrete.

Examenele biochimice evidenţiază constant :

— hipokaliemie severă, stabilă (în jur de 2 mEq/l) ;

— hiponatriemie, uneori severă (în jur de 125 mEq/l) ;

— hipocalcemie ; hipocloremie ; hipomagneziemie ;

— hipercolesterolemie ; hiperbetalipoproteinemie ;

— alcaloză metabolică hipocloremică ;

— proteinurie masivă, cu pierderea selectivă a globulinelor ;

— hiperkaliurie, hipercalciurie.

Probele funcţionale renale indică existenţa tulburării capacităţii renale de concentrare urinară (funcţia de diluţie fiind însă normală) şi a sindromului de pierdere renală de proteine şi de sare.

Funcţia suprarenalelor este perturbată, obiectivizată prin : creşterea eliminării renale de tetrahidroaldosteron şi de aldosteron ; creşterea nivelului plasmatic al reninei şi angiotensinei ; eliminarea urinară crescută de corticosteron.

Anatomie patologică. În unele cazuri, examenul microscopic evidenţiază aspecte de nefropatie pură iar prezenţa nefronilor glomerulari imaturi din punct de vedere anatomic sugerează atingerea renală prenatală. Glomerulii imaturi sînt în general de talie mică şi cu atît mai mică cu cît se avansează către periferia rinichiului. În alte cazuri, leziunea renală realizează aspectul de nefropatie glomerulară, uneori şi cu atingeri tubulare, cînd pe secţiunea microscopică se remarcă hipercelularitate glomerulară şi modificări ale membranei bazale capilare glomerulare. Celulele juxtaglomerulare sînt hiperplazice şi hipertrofice iar în *macula densa* se observă atrofie, picnoză sau chiar necroză. În stadiu tardiv de evoluţie se constată fibroză interstiţială, atrofie tubulară şi glomerulară, hialinază intercapilară.

Cercetările de ultramicroscopie renală evidenţiază :

— aderenţa capilarelor glomerulare la capsula Bowmann cu modificări ale membranei bazale şi cu stabilirea de şunturi glomerulo-tubulare (distale) ;

— hipertrofia pereţilor arteriolelor renale.

În capsulele suprarenale se constată infiltrarea lipoidică a corticalei, fie totală, fie parţială (localizată numai la unele fascicule).

Etiopatogenie. Sindromul apare mai frecvent la adult şi copilul mare, foarte rar la copilul mic şi numai excepţional la sugar. Ca moment al debutului simptomatologiei clinice sînt recunoscute şi cazuri la vîrstă foarte tînără (între 3 luni şi 4 ani). Indiferent de vîrstă, există uşoară predilecţie pentru sexul feminin. Cele mai multe cazuri descrise au fost sporadice dar s-a dovedit în alte cazuri şi caracterul familial al anomaliei, în care consanguinitatea părinţilor ar juca un rol important. Afecţiunea pare să se transmită ereditar după modul autosomal recesiv.

În privinţa patogeniei, mai multe ipoteze încearcă să explice apariţia şi evoluţia simptomatologiei bolii. După o ipoteză, sindromul Bratter ar fi o nefropatie tubulară funcţională, datorată existenţei unui factor umoral accelerator al excreţiei de sodiu. Acest factor ar acţiona la nivelul tubilor proximali, provocînd un bilanţ negativ al sodiului, împiedicîndu-i retroresorbţia la acest nivel, o hiperactivitate a sistemului renină-angiotensină şi aldosteron şi, în final, accentuarea pierderii renale de potasiu.

După o altă ipoteză, cauza primară ar constitui-o hipertrofia aparatului juxtaglomerular ; aceasta ar duce la o hipersecreţie de renină şi angiotensină activă şi, în mod secundar, ar determina creşterea sintezei de aldosteron şi de corticosteron. Ca o a doua variantă a acestei ipoteze patogenice, s-a afirmat că alterarea primară a „maculei densa“ ar determina, în mod secundar, creşterea sintezei de renină şi a aldosteronului.

Mai recent (Fichman şi colab., 1976) au emis o nouă ipoteză, după care sindromul Bartter s-ar datora unei hiperproducţii de prostaglandine renale ; în sprijinul acestei ipoteze ar veni constatarea titrului crescut de prostaglandine urinare şi plasmatice la bolnavi.

Evoluţie. Din momentul debutului, afecţiunea progresează lent spre nefroscleroză, fibroză interstiţială şi atrofie tubulară şi, consecutiv acestor leziuni, insuficienţă renală cronică cu uremie. Bolnavii sucombă prin insuficienţă renală, prin complicaţii infecţioase diverse sau prin diaree acută, capabile să agraveze dezechilibrul hidroelectrolitic preexistent.

Tratament. Pînă de curînd, singurele măsuri terapeutice utile constau din reechilibrare hidroelectrolitică şi menţinerea în limite acceptabile a echilibrului acido-bazic.

Astfel, hipokaliemia se corectează prin administrare de spironolactonă (inhibitor specific al hiperaldosteronismului) în doză de 10—15 mg/kg/zi, de triampteren 10 mg/kg/zi şi prin administrare orală de săruri de kaliu (clorură de kaliu 1 g/kg/zi) pentru a menţine kaliemia în limite acceptabile (3,5 mEq/l).

Hipomagneziemia se va corecta prin administrare orală de săruri de Mg.

Pierderea excesivă de sodiu se va corecta prin administrare orală de clorură de sodiu.

Deoarece în patogenia sindromului Bratter s-a incriminat excesul de prostaglandine, s-a preconizat administrarea de inhibitori ai sintezei acestora, de tipul indometacin, ipubrufen sau acid acetilsalicilic. Rezultatele primelor încercări par să fie încurajatoare, dar este necesar ca ele să-şi demonstreze eficienţa şi prin proba timpului. Ca rezultate imediate s-au constatat reducerea valorilor reninei plasmatice şi ale aldosteronului, precum şi o ameliorare a simptomelor clinice ale bolii.

Bibliografie

1. BARTTER F. C., PRONOVE P., GILL J.R., MAC CARDLE C. R. — *Amer. J. Med.*, 1962, 33, 811.
2. IMAI M., YABUTA K., MURATA H., TAKITA S., OHUBE Y., SOKABE H. — *J. Pediatrics*, 1969, 5, 738.
3. SUTHERLAND L., HARTROFF P., BALIS J., BAILEY J., LINCH M. — *Acta Pediat. Scand.*, 1970, supliment 200, 1.
4. GODARD C., VALLOTTON M. B., BROYER M., ROYER P. — *Helv. paediat. Acta*, 1972, 27, 495.
5. ROYER P. — Nephrologie pédiatrique, Ed. Flammarion, Paris, 1975, 55.
6. CORDONE G., FASCE L., GIANFRANCESCHÉ P., DELUCCHI M., IESTER A., TORCIA R. — *Min. Ped.*, 1978, 30, 12, 1 097.
7. LITTLEWOOD M. J., LEE R. M., MEADOW R. S. — *Arch. Dis. Child.*, 1978, 53, 1, 43.

Bassen—Kornzweig

În anul 1950 A. F. Bassen şi L. A. Kornzweig descriu împreună primul caz clinic de tulburare metabolică lipidică, caracterizată biochimic prin lipsa totală din plasmă a betalipoproteinelor. De atunci, în literatura medicală astfel de cazuri au fost publicate fie sub denumirea de *„sindrom Bassen-Kornzweig“*, fie sub denumiri sinonime : *„a-beta-lipoproteinemie“*, *„degenerescenţă tapetoretiniană cu acantocitoză şi steatoree“* sau chiar numai *„acantocitoză“*.

Simptomatologie. Primele simptome clinice apar la copil chiar în cursul primului an de viaţă şi traduc afectarea concomitentă a mai multor aparate, organe şi funcţii, dintre care mai importante sînt :

Tulburări neurologice manifestate prin prezenţa ataxiei cerebrale de tip Friedreich, exprimată clinic prin : mers legănat, cu bază de susţinere largă ; mişcări atetozice ale braţelor ; tremurături intenţionale ; tulburări în coordonarea mişcărilor ; abolirea reflexelor osteo-tendinoase ; tulburări ale sensibilităţii profunde la extremităţi ; uneori semnul Babinski prezent.

Tulburări psihice, începînd de la uşoara întîrziere în dezvoltarea psihică, pînă la oligofrenie.

Tulburări oculare. Prezenţa retinitei pigmentare (o formă de degenerescenţă tapeto-retiniană cu dispoziţia neuniformă a pigmentului retinian) este caracteristică pentru acest sindrom ; numai rareori lipseşte, fiind înlocuită, în aceste cazuri, de scăderea acuităţii vizuale şi modificări importante ale electroretinogramei. Deseori, retinita pigmentară apare cu mult înaintea manifestărilor neurologice. Se poate asocia şi cu alte anomalii oculare : nistagmus ; pareze oculare ; opacifierea corneei ; ptoză palpebrală.

Tulburări gastrointestinale. Ele realizează un adevărat sindrom celiac, mai ales la copilul mic, manifestat clinic prin anorexie, vărsături, denutriţie şi episoade de steatoree. Tulburările de absorbţie intestinală care stau la baza sindromului celiac pe care-l prezintă copilul mai ales la o vîrstă mică (1—3 ani), determină întîrziere în dezvoltarea somatică şi psihică. După vîrsta de 3—4 ani, sindromul celiac dispare din tabloul clinic iar la copilul preşcolar şi şcolar este întîlnit excepţional de rar.

Tulburările hematologice, caracterizate prin prezenţa în sîngele periferic a foarte numeroase hematii (pînă la 90%) anormale, „acantocite".

Alte anomalii inconstant asociate :

— atrofia musculaturii centurii scapulare sau a musculaturii extremităţilor ;

— cifoscolioză ;

— picior scobit ;

— hipotrofie pondero-staturală.

Examenele de laborator evidenţiază modificări importante ale morfologiei eritrocitului cît şi ale unor constante biologice.

— Acantocitoza hematiilor. În sîngele periferic se constată numeroase hematii care au la suprafaţă cîteva prelungiri mari şi grosolane, distribuite neregulat, dîndu-le aspectul de sferocite cu pseudopode sau cu „spini". Hematiile crenelate, asociate cu anizocitoză importantă, pot determina o anemie hemolitică.

— Rezistenţa globulară este mult scăzută, datorită marii fragilităţi a eritrocitelor anormale (acantocite).

În serul sanguin se constată : scăderea colesterolului, scăderea carotenoizilor şi a vitaminei A.

Diagnosticul de certitudine este dat însă de prezenţa modificărilor caracteristice (poate chiar patognomonice) la examenul electroforetic al serului sanguin, prin evidenţierea absenţei fracţiunilor beta, uneori şi alfa, ale lipoproteinelor.

Etiopatogenie. Etiologia sindromului Bassen-Kornzweig nu este însă suficient lămurită. Se ştie însă că este vorba de o incapacitate genetică a organismului de a sintetiza beta-lipoproteine, transmisă ereditar, printr-o genă autosomală recesivă, rară, cu penetranţă variabilă pentru caracterul heterozigot, care poate sau nu să se manifeste prin anomalii exclusiv biologice. Aşa se explică faptul că la părinţii bolnavilor se pot întîlni valori subnormale ale colesterolului sanguin sau alte tulburări ale metabolismului lipidic. Anomalia metabolică are caracter ereditar şi, în multe cazuri, şi familial ; consanguinitatea părinţilor pare să joace un rol important în apariţia bolii la descendenţi.

Cauza care determină anomaliile metabolice caracteristice bolii pare să fie deficitul genetic în formarea tiparului beta-lipoproteinelor. Cauza directă a acestei perturbări ar fi, după cercetări recente, absenţa completă a apoproteinei B, ca rezultat al imposibilităţii celulei intestinale de a o sintetiza şi fără de care nu se pot forma lipoproteinele. Absenţa sau insuficienţa beta-lipoproteinelor, principalul suport al colesterolului circulant, duce la hipocolesterolemie şi, prin aceasta, la imposibilitatea sau insuficienţa formării de chilomicroni şi de aici tulburarea absorbţiei lipidice. Incapacitatea organismului de a sintetiza lipoproteinele duce la anomalii structurale şi în consecinţă şi funcţionale ale membranei eritrocitare (acantocitoză).

Acantocitoza odată apărută este permanentă, constantă, ireversibilă, condiţionată numai de o alterare intrinsecă globulară, nu plasmatică, ceea ce duce la o hemoliză severă și la scurtarea duratei medii de viață a eritrocitelor.

Sinteza defectuoasă, insuficientă, a beta-lipoproteinelor constituie prima verigă a lanțului patogenic, pe cînd steatoreea, anomaliile retiniene, nervoase și viscerale sînt secundare, ceea ce explică și apariția lor tardivă. Tulburările neurologice se datoresc în special lipsei vitaminelor liposolubile (A și E) determinată de absorbția intestinală anormală a lipidelor.

Retenția intracelulară a unor metaboliți intermediari lipidici și absența beta-lipoproteinelor duce la steatoză hepatică importantă (dovedită prin repetate puncții-biopsii hepatice) iar pe de altă parte la apariția progresivă a degenerescenței tapeto-retiniene și a tulburărilor neurologice, prin modificări de structură și de funcționalitate a celulelor nervoase.

Evoluție. Sindromul Bassen-Kornzweig evoluează progresiv ; intensitatea simptomatologiei se accentuează pe măsura trecerii timpului, cu excepția evoluției favorabile, spontane, a sindromului celiac (steatoreea dispărînd, în cele mai multe cazuri, după vîrsta de 3 ani). Întîrzierea dezvoltării pondero-staturale este consecința malabsorbției intestinale din primii 3 ani de viață și rareori poate fi recuperată în anii ce urmează.

Prognostic. În ansamblu, prognosticul este nefavorabil, datorită simptomatologiei severe și caracterului ireversibil al celor mai multe manifestări clinice.

Tratament. Nu există nici o posibilitate de a corecta anomalia sintezei de apoproteină ci numai unele din consecințele bolii. Diagnosticul precoce permite privarea copilului de alimente bogate în unele lipide (mai ales de origine animală) coroborată cu un aport suplimentar de acizi grași nesaturați, esențiali, sub formă de trigliceride cu lanț mediu (al căror coeficient de absorbție intestinală este de 80%), putînd astfel amîna sau chiar împiedica apariția tulburărilor neurologice și oculare.

În cele mai multe cazuri însă, chiar după ce aparent rezultatele unui astfel de tratament dietetic par satisfăcătoare, electroretinograma arată evolutivitatea modificărilor retiniene. Mai mult, un astfel de regim administrat timp îndelungat poate duce la instalarea fibrozei hepatice sau la ciroză micronodulară, motiv pentru care se impune periodic controlul funcției hepatice a bolnavilor astfel tratați.

Bibliografie

1. BASSEN F. A., KORNZWEIG A. L. — *Blood*, 1950, 5, 381.
2. FLORSYTH C., LLOYD K., FOSBROOKE S. — *Arch. Dis. Child.*, 1965, 40, 47.
3. BACH CH., POLONOVSCHI J., POLONOVSKI C., LELUC R., JOLLY G., MOSZER M. — *Arch. Franç. Péd.*, 1967, 10, 1 093.
4. OCKNER R. K. — *New Engl. J. Med.*, 1971, 284, 848.
5. MULLER R., LLOYD K., BIRD C. — *Arch. Dis. Child.*, 1977, 52, 3, 228.
6. FEIT P. J., DAVID M., MACABEO V., DIVRY P., BERNARD C. J., LAMBERT D., BENCLER I., JEUNE M. — *Pédiatrie (Lyon)*, 1977, 32, 8, 753.

Bean

Sindromul descris de Bean, denumit și *„angiom cavernos cutanat și rectosigmoidian"*, asociază în mod constant hemangiomul cavernos cutanat cu hemangioame ale tubului digestiv.

Simptomatologie.

— *Hemangiomul cavernos cutanat* de culoare albăstruie, de mărime variabilă, este localizat în orice regiune a organismului dar cu predilecție pentru torace și abdomen ; de cele mai multe ori are aspect erectil, în „tetină“.

— *Hemangioame ale tubului digestiv,* localizate fie ano-rectal, fie sigmoidian.

Inconstant, se mai pot asocia și alte hemangioame unice sau multiple cu localizări foarte variate : pulmonare, renale, hepatice, gastroduodenale (traduse prin hemoragii spontane, severe) sau osoase. Se mai pot asocia meningioame, meduloblastoame sau un sindrom siringomielinic.

Etiopatogenie. Sindromul Bean este o afecțiune rară (în 1977 se cunoșteau 35 cazuri publicate), putînd apărea la orice vîrstă ; unele cazuri au fost diagnosticate chiar la vîrsta de nou-născut.

El se încadrează în rîndul facomatozelor, după cei mai mulți autori, și de aceea se impune o minuțioasă anchetă familială și căutarea sistematică și a altor displazii posibile, asociate celor principale. Afecțiunea se transmite genetic, după modul autosomal dominant.

Evoluția este bună, atîta timp cît nu se produce o hemoragie severă, mai ales prin ruperea hemangiomului digestiv ; cînd aceasta este severă poate pune în pericol viața bolnavului dacă nu se intervine prompt și eficient.

Tratament. Cele mai multe cazuri nu necesită decît un regim igienic corespunzător.

Dacă totuși hemangiomul rectosigmoidian este mare și prezintă riscul ruperii sale, se încearcă temporizarea intervenției chirurgicale prin administrare locală de substanțe sclerozante.

Dacă sîngerarea s-a produs, este logic să se procedeze la o exereză chirurgicală largă, cu toate că această intervenție este mutilantă.

Bibliografie

1. SENARD M. — *Thèse (Bordeaux)*, 1975, 117.

2. PIUSSAN CH., RISBOURG B., LANEREAU E., REGNET C., VAN PAPERINGHE M. — *Méd. infant.*, 1977, 84, 3, 315.

Behçet

În anul 1937 H. Behçet descrie un sindrom caracterizat clinic prin ulcerații recidivante ale mucoaselor bucale și genitale, asociate cu leziuni oculare. Aceeași asociație de simptome apare în literatură sub diverse sinonimii : *„sindrom Gilbert-Behçet“, „sindrom Adamantiadis-Behçet“, „triplul sindrom Behçet“, „aftoza Behçet“, „sindrom oculo-buco-genital“, „marea aftoză Touraine“.*

Simptomatologie

— *Aftoza bucală,* prezentă în 98—100% din cazuri, deschide adesea seria simptomelor clinice ale bolii. Aftoza este exprimată clinic sub formă de numeroase vezicule rotunde care se ulcerează, se acoperă de un depozit gălbui, înconjurate de halou eritematos. Sînt situate pe marginea limbii, gingiilor, fața internă a buzelor și obrajilor ; sînt foarte dureroase spontan și la masticație.

— *Aftoza genitală,* întîlnită în circa 60—65% din cazuri, și de multe ori ca prim semn de boală, este caracterizată prin prezența aceluiaşi tip de leziuni ca acele apărute pe mucoasa bucală, cu deosebirea că aici sînt mai mici şi în număr mai redus (5—6); ele se localizează la băieţi pe scrot şi la baza penisului iar la fete pe vulvă şi chiar pe perineu; după vindecare lasă cicatrice alb-sidefii.

În afară de aftoza buco-genitală se mai pot asocia uneori şi alte leziuni cutaneo-mucoase: maculo-papuloase; acneiforme; pustuloase; noduli de tip „eritem nodos", localizaţi mai ales la gambe, asimetric; celulite recidivante la locul traumatismelor minore.

Leziuni oculare diferite, întîlnite în 80—100% din cazuri. Apar tardiv, debutează unilateral, devenind ulterior bilaterale: irită cu hipopion, mai ales bilateral; keratită; coroidită precoce difuză cu evoluţie favorabilă; retinită; conjunctivită (evoluînd în puseuri succesive); hemoragii retiniene; nevrită retrobulbară; hemoragia vitrosului şi polului posterior al ochiului, cu posibilitatea apariţiei glaucomului subacut; tromboflebite ale venelor retiniene şi vitreene. Toate aceste manifestări oculare duc, cu timpul, la cecitate uni- sau, de cele mai multe ori, bilaterală.

În foarte rare cazuri, din triada simptomatică caracteristică lipsesc manifestările oculare, în aceste cazuri fiind vorba de aşa-zisul „sindrom Behçet incomplet". Cercetările lui Hewitt J. şi colab. dovedesc că triada simptomatică nu apare completă de la început, apariţia concomitentă a celor trei simptome caracteristice fiind o raritate; apariţia diferitelor manifestări clinice, precum şi evoluţia ulterioară se face în puseuri, întrerupte de perioade de remisiuni.

Sindromul articular prezent în circa 50—65% din cazuri, mai ales la adulţi, poate constitui în unele cazuri manifestarea de debut a bolii, după care la cîteva zile sau chiar la cîţiva ani, pot apărea şi aftele.

Bolnavii prezintă artralgii cu sau fără mialgii, artrite şi tenosinovite, localizate cu precădere la articulaţiile mici ale carpului şi tarsului.

Articulaţiile prinse sînt dureroase spontan şi la mobilizare, tumefiate, uneori chiar cu lichid articular. Evoluează în puseuri, cu regresiuni spontane şi reapariţie după intervale variabile de timp.

Inconstant, dar frecvent în cazurile grave, apar tulburări neuropsihice importante, care de altfel ajung să domine tabloul clinic şi-i imprimă acestuia severitatea în evoluţie.

Tulburări neurologice, manifestate clinic printr-o meningo-encefalită acută în cadrul căreia apar: cefalee; somnolenţă; reacţii meningeale; convulsii; paralizie respiratorie prin leziuni bulbare.

Aceste manifestări debutează exploziv, apoi pot regresa dar recidivele sînt constante iar în unele cazuri s-a semnalat evoluţia spre scleroză în plăci.

În unele cazuri simptomatologia neurologică nu se manifestă în mod acut, instalîndu-se tardiv (după 1—5 ani de evoluţie clinică), manifestările clinice fiind de tipul meningoencefalitei sau mielitei de tip vascular sau degenerativ, traduse clinic prin: pareze sau paralizii spastice ale extremităţilor; paralizii de nervi cranieni; edem papilar; tulburări respiratorii şi de deglutiţie, prin paralizie bulbară; hipoacuzie prin paralizia nervului cohlear.

În cazuri foarte rare apar şi tulburări prin afectarea diencefalului, manifestate fie prin apariţia unui diabet insipid fie prin tulburări neurovegetative, cum ar fi: transpiraţii abundente, modificări de tensiune şi de puls.

Tulburări psihice, manifestate în faza acută printr-o stare de stupoare sau printr-un sindrom confuziv iar în perioada tardivă prin modificări de caracter (iritabilitate și labilitate afectivă), uneori chiar prin prezența debilității mintale.

Alte manifestări clinice, inconstante : febră (prezentă numai în puseurile acute) ; reacții cutanate nespecifice, manifestate prin apariția unor noduli inflamatori la locul injecțiilor ; tulburări digestive : dureri abdominale, grețuri, anorexie, tulburări de tranzit intestinal, colită hemoragică sau ulceroasă.

Există însă și cazuri cu simptomatologie incompletă, la unele lipsind chiar elementele de bază, aftele. Dar ele reprezintă numai una din numeroasele manifestări ale vascularitei difuze, ce caracterizează boala. Leziunile vasculare se mai pot prezenta și sub numeroase forme, precum : puseuri recidivante de hipodermatită ; pseudofoliculită ; flebite superficiale ale membrului inferior, avînd evoluție cu repetiție și cu caracter migrator ; arterite obliterante ; anevrism aortic.

Examenele biochimice dau rezultate nespecifice și inconstante : VSH accelerată ; leucocitoză moderată cu neutrofilie și eozinofilie ; creșterea fibrinogenului sanguin și a gamaglobulinelor plasmatice. Mai importante sînt modificările citologice și biochimice ale LCR, constînd din pleiocitoză moderată (cu prezența de limfocite în număr relativ crescut, de la 100 pînă la 1 000 elemente/mm^3 și cu foarte rare polinucleare) și creșterea albuminorahiei de la 0,2 pînă la 1 g‰, în timp ce clorurorahia și glicorahia rămîn în limite normale.

Anatomie patologică. Leziunea anatomică principală din sindromul Behçet este afta. Din punct de vedere histopatologic, aftele se caracterizează prin existența unor procese inflamatorii și distrofice. La nivelul epidermului se constată, la începutul bolii, mici vezicule care confluează într-o leziune mai mare, acoperită de un epiteliu atrofic. După ruperea veziculei rămîne o ulcerație, care în scurt timp se acoperă de un exsudat fibrinos, conținînd celule epiteliale degenerate, limfocite, plasmocite și polinucleare.

La nivelul dermului se constată leziuni ale arteriolelor, venulelor și capilarelor, ale căror pereți suferă un proces de îngroșare prin degenerescență hialină, lumenul vascular îngustîndu-se pînă la ocluzia completă. Perivascular există un proces de perivascularită, cu infiltrate limfoplasmocitare și macrofage.

Microscopia electronică a permis asemănarea aftei cu un mic infarct, confirmînd existența leziunilor de vascularită trombozantă și necroză secundară, procese similare cu cele constatate în infarctul miocardic, pulmonar, intestinal etc.

În afara leziunilor descrise se constată adesea infiltrate limfoplasmocitare, perivasculare și leziuni de capilarită cu tromboză și necroză și în creier, cerebel, nucleii de la bază, iar neuronii prezintă leziuni degenerative.

Leziunile vasculare apărute în unele organe, dar predominant în sistemul nervos, realizează aspecte histopatologice identice celor din periarterita nodoasă.

Etiopatogenie. Deoarece etiologia nu este precizată încă, se tinde să se considere astăzi că aftoza reprezintă numai o parte dintr-o boală generală cu simptomatologie polimorfă (cutanată, mucoasă, oculară și articulară) produsă de factori patogenici exo- sau endogeni.

Unele fapte de observație au permis susținerea de către unii autori a ipotezei naturii infecțioase a bolii și anume : aspectul în evoluția clinică, asemănătoare unor boli infecțioase ;

izolarea în cazuri sporadice a unor germeni microbieni (bacilul Krassus, stafilococul, bacilul Koch) deşi pînă în prezent nu s-a demonstrat contagiozitatea leziunilor bolnavilor. Chiar în cadrul naturii infecţioase a bolii, unii autori pledează însă nu pentru natura microbiană ci virotică, bazaţi pe unele experienţe reuşite, constînd din inoculări şi reproducerea experimentală a unor leziuni asemănătoare cu cele prezentate de bolnav, pe prezenţa unor incluziuni intranucleare de tip viral în celulele epiteliale prelevate din afte etc. Ca germeni virotici au fost incriminaţi : virusul febrei aftoase, herpesul simplex, virusul coxsackie.

Neacceptînd ipoteza infecţioasă, alţi autori au emis ipoteza existenţei unei reacţii imunitare, susţinută prin caracterul sistemic şi evoluţia în puseuri a bolii, prin leziuni vasculare de angeită alergică, prezenţa de autoanticorpi şi, în sfîrşit, prin rezultatele terapeutice favorabile ale corticoterapiei şi imunosupresivelor.

Deşi se admite că natura acestor leziuni este alergică, nu se exclude posibilitatea unei componente autoimune (în unele cazuri s-au evidenţiat chiar autoanticorpi).

În sfîrşit, în ultimul timp a apărut o nouă ipoteză, cea metabolică, potrivit căreia în cursul bolii au loc procese vaste de tromboze vasculare prin defect de fibrinoliză.

Sindromul Behçet apare predominant la adulţii tineri şi copiii mari, însă au fost descrise cazuri şi la preşcolari şi şcolari mici. Se discută despre existenţa unei predispoziţii ereditare, mai ales pentru aftoză, pentru care pledează existenţa unor cazuri de aftoză familială, citate în literatură.

Evoluţia este cronică, întretăiată de accese recurente, care durează de la 1 la 4 săptămîni şi care se repetă de 3—4 ori într-un an ; vindecarea definitivă se obţine rareori fără sechele, într-un interval de timp foarte lung, variind între 5 şi 20 de ani.

Prognosticul este rezervat datorită existenţei formelor severe, în care se instalează deseori complicaţii oculare ireversibile (paralizii oculare, glaucom secundar, atrofie optică cu cecitate), complicaţii viscerale sau nervoase severe, care pot surveni pe parcursul evoluţiei şi care pot determina chiar evoluţia mortală.

Tratament.

Local se tratează aftele buco-genitale prin tamponarea leziunilor cu diferite soluţii antiseptice şi anestezice, după care se fac badijonări cu : soluţie 1% de acid cromic ; soluţie 20% acid salicilic ; soluţie 3% acid tricloracetic în glicerină ; soluţie 1% violet de genţiană sau albastru de metilen.

General se folosesc : tetraciclină, în doză de 1—2 g/zi, timp de 20—30 zile ; supercortil (prednison) în doză de 0,5—1 mg/kg/zi, timp de 30 zile, cure care se pot repeta pînă la ameliorarea sau vindecarea clinică (s-au semnalat însă eşecuri sau chiar agravarea evoluţiei sub corticoterapie, cu apariţia de manifestări neurologice severe) ; antihistaminice (romergan, fenergan) în doză de 1 mg/kilocorp/zi, repartizate în 3—4 prize, oral, şi numai rareori administrat intramuscular ; neuroleptice şi sedative : fenobarbital 6 mg/kilocorp/zi, oral sau i.m. ; clordelazin 1—3 mg/kilocorp/zi, oral sau i.m. ; levomepromazină (nozinan) 0,3 mg/kilocorp/zi, oral ; gamaglobuline i.m., repetat ; vitamine din complexul B (B_1, B_6, B_{12}).

Pentru etiologia presupus virotică se recomandă administrarea unor substanţe chimioterapice, la care multe virusuri sînt sensibile și anume : Virustat, Lisozin, Xenovis, Virugan, Flumidin, Interferon.

Alături de corticoterapie, medicația imunosupresivă favorizează vindecarea clinică în multe cazuri, acest fapt pledînd pentru patologia imunologică a sindromului Behçet.

Se preconizează utilizarea ca imunopresive fie a citostaticelor (ciclofosfamidă 100—150 mg/zi ; azathiaprină 100—200 mg/zi ; clorambucil 6—8 mg/zi) fie a antipaludicelor de sinteză (acestea din urmă indicate numai dacă leziunile oculare nu sînt severe) mai utilizate fiind Plaquenilul și Collagenanul.

În sfîrșit, cu rezultate încurajatoare s-a folosit, de dată mai recentă, factorul de transfer, ca posibil corector al stării imunodeficitare a organismului acestor bolnavi.

Bibliografie

1. BEHÇET H. — *Dermat. Wschr. Leipzig*, 1937, 105, 1 152.
2. PARAIPAN C., CIORAPCIU S. — Corelații între patologia oculară și patologia generală, Ed. medicală, București, 1965, 98.
3. HEWITT J., ESCANDE P., MANESSE S. — *Presse Méd.*, 1971, 20, 901.
4. LONGHIN S., ANTONESCU ST., POPESCU A. — Dermatologie, Ed. medicală, București, 1971, 479.
5. TOURAINE R., REVUS J. — *G. M. de France*, 1975, 82, 11, 1 261.
6. POPE F. M., SEYMOUR W., WYATT AL. — *Proc. Roy. Soc. Med.*, 1977, 70, 540.
7. GERVASINI A. — *Minerva Pediat.*, 1977, 68, 6, p. 351.

Benjamin

Încă din anul 1911 E. Benjamin descrie un sindrom întîlnit la copil (de obicei în primele săptămîni sau luni de viață), care se încadrează în rîndul anemiilor constituționale, caracterizat printr-o insuficiență a sistemului eritroblastic cu repercusiuni directe în eritropoieză.

Simptomatologie.

— anemie hipocromă importantă, cu anizocitoză, însoțită de o slabă tendință de regenerare medulară ;

— splenomegalie moderată ;

— anomalii craniene : hidrocefalie ; întîrzierea închiderii fontanelelor ; nas în „șa“ ;

— tegumente flaște, uscate, palide ;

— hipoplazia organelor genitale externe ;

— nanism armonic, prin întîrzierea importantă a dezvoltării pondero-staturale, manifestată chiar în primele luni de viață ;

— întîrzierea în dezvoltarea psihică.

Etiologia este neprecizată ; se pare că, cel puțin în unele cazuri, poate fi acceptată etiologia luetică deși mecanismul intim și condițiile în care infecția luetică determină apariția acestui sindrom rămîn necunoscute.

Bibliografie

1. BENJAMIN E. — *Verh. Dtsch. Ges. Kinderhk.*, 1911, 2, 119.
2. FEIGHIN M. (sub redacție) — Lexicon de simptome și sindroame (traducere), Ed. medicală, București, 1967, 26.

Bernard (Claude) — Horner

Sindromul descris în anul 1852 de către Cl. Bernard și completat în anul 1869 de către F. J. Horner, reprezintă consecința lezării coloanei simpaticului cervical și se manifestă clinic prin: ptoză palpebrală, mioză și enoftalmie, asociată tardiv (și inconstant) cu tulburări vasomotorii ale feței. Deși în cele mai multe publicații medicale sindromul poartă numele celor doi autori, nu rareori apare și sub denumiri diferite, cum ar fi: *„sindrom Claude“, „sindrom Hutchinson“, „sindrom oculo-pupilar Horner“, „sindrom ocular simpatic“, „sindromul paraliziei simpaticului cervical“*.

Simptomatologie. Paralizia simpaticului cervical este de obicei unilaterală (deși sînt cunoscute și cazuri de manifestări clinice bilaterale) și determină apariția de manifestări atît oculare cît și extraoculare.

Manifestări oculare:

— *Mioza,* semnul constant și cel mai evident clinic, se datorează paraliziei mușchilor dilatatori ai pupilei. Pupila afectată este mai mică (diametrul său nu depășește 3—4 mm) decît cea controlaterală. Ea nu se dilată, sau se dilată foarte puțin la întuneric, iar la lumină puternică se contractă prin acțiunea parasimpaticului pupilar, la care pupila răspunde normal. Pupila miotică nu răspunde prin dilatare la instilare oculară de soluții de cocaină sau homatropină.

— *Îngustarea fantei palpebrale* prin ptoză palpebrală superioară, determinată de pareza mușchiului ridicător al pleoapei superioare. Pleoapa superioară, în căderea ei, acoperă irisul pînă la marginea superioară a pupilei, iar pleoapa inferioară este ușor ridicată, acoperind marginea inferioară a corneei și irisului.

— *Enoftalmie* discretă, datorită retracției globului ocular în orbită, prin pareza mușchiului orbitar Müller.

Inconstant se mai asociază și alte anomalii oculare: tulburarea acomodării la distanță; diminuarea secreției lacrimale; tulburări trofice iriene: depigmentarea homolaterală, heterocromie iriană; cataractă (foarte rar).

Manifestări extraoculare. Tulburări vasomotorii și sudorale ale hemifeței corespunzătoare paraliziei simpaticului cervical, manifestate prin: congestia feței și a mucoasei nazale, hiposudorație sau rareori hipersudorație.

Inconstant, se mai pot asocia: hipersecreție de cerumen auricular, de partea paraliziei simpaticului cervical; tulburări trofice cutanate, dentare, ale părului și fanerelor.

Etiopatogenie. Sindromul Bernard-Horner apare în numeroase circumstanțe patologice, mai rar la copil și mai frecvent la adult. Astfel poate apărea consecutiv leziunilor tumorale (mai ales neurinoame cu sediul înalt), inflamatorii sau degenerative (localizate în cortexul cerebral, talamus, hipotalamus, corpi striați, punte și bulb) și leziunilor imflamatorii sau tumorale ale măduvei cervicale. În toate aceste condiții patologice se realizează paralizia ramurilor lanțului simpatic cervical.

Evoluția și prognosticul sînt dependente de natura procesului patologic în cadrul căreia apare; dacă se înlătură cauza dispar și modificările caracteristice, dar poate rămîne o diferență de culoare a irisului între cei doi ochi (mai deschis de partea lezată).

Tratament. Sindromul propriu-zis nu are un tratament specific; înlăturarea cauzei care i-a determinat apariția (tumoarea, inflamația) determină de obicei dispariția lui.

Bibliografie

1. BERNARD CL. — *Comp. rend. Acad. Sc. Paris*, 1862, 55, 381.
2. BONNET P. — *J. Méd. (Lyon)*, 1953, 8, 929.
3. FEIGHIN M. (sub redacţia) — Lexicon de simptome şi sindroame (traducere), Ed. medicală, Bucureşti, 1967, 27.
4. ŞOFLETEA AL. — Neurologie clinică, Ed. medicală, Bucureşti, 1967, 176, 270.

Bertolotti

Sindromul descris de Bertolotti în anul 1925 este un complex plurimalformativ, asociind anomaliile masivului craniofacial şi ale coloanei vertebrale.

Simptomatologie. Disostoză craniofacială, manifestată prin multiple malformaţii ale masivului cranio-facial cu repercusiuni oftalmologice importante : exoftalmie ; strabism divergent ; cecitate fie prin edem papilar, fie prin atrofie de nerv optic, produsă prin compresiunea directă a nervului în gaura optică.

Tulburări neurologice, produse prin iritaţia plexului lombar, determinată de sacralizarea parţială sau totală a vertebrelor lombare.

Bolnavul prezintă dureri cu iradiere în extremităţile inferioare şi curbura laterală spastică a coloanei vertebrale.

Etiologia este necunoscută. Nu se cunoaşte nici modul de transmitere a afecţiunii şi nici mecanismul patogenic.

Tratamentul este inoperant.

Bibliografie

1. RAVAULT P. M. — Syndromes en ophtalmologie, Guide-Dictionnaire, Ed. Doin-Doren, Paris, 1970, 38.
2. FEIGHIN M. (sub redacţia) — Lexicon de simptome şi sindroame (traducere), Ed. medicală, Bucureşti, 1967, 28.

Bickers — Adams

În anul 1949 D. S. Bickers şi R. D. Adams descriu un sindrom malformativ legat de cromozomul X, caracterizat prin asocierea dintre hidrocefalia congenitală, datorată stenozei apeductului Sylvius, anomalii bilaterale ale policelor şi anomalii oculare. Sindromul mai este cunoscut şi sub denumirile : *„hidrocefalia congenitală X Linked“*, *„hidrocefalia congenitală cu anomalii bilaterale ale policelor“*.

Simptomatologie. Hidrocefalia congenitală constituie simptomul principal al bolii şi este datorată stenozei neinflamatorii a apeductului Sylvius. Macrocefalia este însoţită de suturi larg dehiscente.

Anomalii ale policelor. Caracteristică pentru acest sindrom este malformaţia bilaterală a policelor cu fixarea lor în adducţie ireductibilă şi cu semiflexia altor degete, prin contractura reductibilă a flexorilor. Pot însă exista şi alte varietăţi ale anomaliei policelor :

— absenţa dezvoltării musculaturii şi tendoanelor extensorilor policelui cu imobilizarea degetului în flexie şi adducţie ;

— malformaţia falangelor policelor, asociată cu alterări musculare şi tendinoase ;

— police hipotrofic sau supranumerar.

Anomalii oculare. După 23 ani de la descrierea sindromului, Aicardi şi colab. (1972) şi apoi Jezequel şi colab. (1973) descriu şi anomalii oculare în cîteva cazuri publicate.

Ele sînt bilaterale, dar asimetrice ca intensitate şi afectează fie polul anterior fie pe cel posterior al ambilor globi oculari, fără fenomene inflamatorii.

Polul anterior este afectat prin lipsa spaţiului care există în mod normal între cristalin sau iris şi cornee sau existenţa unei displazii hialoido-retiniană.

Polul posterior prezintă leziuni de decolare retiniană.

Etiopatogenie. Hidrocefalia congenitală nu este rară, dar din cadrul ei, sindromul Bickers-Adams reprezintă numai 2% din totalul cazurilor. În privinţa etiologiei, lucrurile nu sînt clare, dar se crede că ar putea fi o embriopatie, existînd un raport cronologic între dezvoltarea apeductului Sylvius, a degetelor şi ochilor, perioadă situată între a 6-a şi a 7-a săptămînă de gestaţie.

Anomalia s-ar transmite ereditar, dar nu într-o modalitate unică. Cel mai frecvent mod de transmitere s-a demonstrat a fi cel legat de cromozomul X, dar există şi posibilitatea ca o genă mutantă pleiotropică să intervină la niveluri diferite (SNC, police). Există publicate şi cazuri familiale.

Evoluţia şi prognosticul sînt nefavorabile, datorită caracterului progresiv al tulburărilor clinice datorate hidrocefaliei. Sfîrşitul letal rapid este regula.

Tratament. Orice încercări terapeutice sînt inoperante. În schimb, sfatul genetic are valoare considerabilă, explicîndu-se familiei că există riscul ca 50% din descendenţii de sex masculin să fie afectaţi de boală.

Bibliografie

1. BICKERS D. S., ADAMS R. D. — *Brain*, 1949, 72, 246.
2. JEZEQUEL CH., VELLOIR D., JEHAN P., RAMÉE P. M., COUTEL J. — *Ann Pédiat.*, 1973, 20, 12, 927.
3. FITCH N., LEVY E. P. — *Clin. Génét.*, 1975, 8, 3, 190.
4. SPADA A., DE MARCHI M., MELLANO G. — *Minerva Pediat.*, 1978, 30, 12, 1 033.

Bliddal

În anul 1970, J. Bliddal descrie la o familie daneză un nou sindrom caracterizat prin asocierea unor tulburări de ritm cardiac cu surditate congenitală subclinică.

Sindromul este cunoscut şi sub denumirea de *„fibrilaţie atrială familială cu otoscleroză“*.

Simptomatologie.

— aritmie completă, prin fibrilaţie auriculară ; cu timpul fibrilaţia duce la insuficienţă cardiacă globală, cu cord mare, decelabil clinic şi radiologic. E.C.G. indică tulburări de repolarizare între crize, iar în timpul accesului acut, fibrilaţie auriculară, tulburări de conducere şi de ritm ;

— otoscleroză, de cele mai multe ori depistată prin tomografia urechii interne ; în general, determină hipoacuzie şi numai rareori surditate.

Etiopatogenia nu este precizată. Observaţia clinică cu caracter familial, făcută de Bliddal, rămîne ca o curiozitate clinică încă nelămurită de aritmia „primitivă“.

Bibliografie

1. BRIDDAL J. — Symposion an cardiac arrhythmias, Elsinor, Ed. Astra, 1970, vol. I.
2. PERNOT C., HENRY M., DAVRUILLE C. — *Méd. Infant.*, 1973, 80, 1, 115.

Bloch — Sulzberger

Sindromul descris iniţial de către B. Bloch în anul 1925 şi completat de M. B. Sulzberger în anul 1928, este o neuroectodermită ereditară a copilului şi în special a sugarului de sex feminin, caracterizat prin dermatoză pigmentară, asociată cu manifestări neurologice şi manifestări oculare.

Sindromul este cunoscut şi sub numeroase sinonimii : *„incontinentia pigmenti“*, *„sindrom Siemens“*, *„sindrom Bloch-Carol-Bour“*, *„melanoblastoză lineară“*, *„melanoblastoză Bloch-Sulzberger“*, *„dermatoză pigmentară Siemens-Bloch“*, *„nevi cromatofori familiali“*, *„dermatoza pigmentară Doornink“*, *„melanoza degenerativă Siemens“*.

Simptomatologie.

Manifestări cutanate. Leziunea caracteristică cutanată este dermatoza pigmentară, denumită *„incontinentia pigmenti“* ; pigmentul melanic, format în exces de celulele bazale ale epidermului, migrează în derm. Din punct de vedere clinic leziunea cutanată evoluează în 3 stadii :

Stadiul inflamator. Chiar din primele ore de viaţă şi uneori existînd chiar în momentul naşterii, se constată pe tegumente un eritem macular sau papulos, organizat în benzi sau placarde. La scurt timp, locul acestora este luat de numeroase vezicule şi bule situate pe un placard eritematos şi uşor edemaţiat ; uneori tegumentele subiacente sînt de aspect normal.

Bulele au de obicei un conţinut clar şi numai rareori tulbure ; după evacuarea conţinutului bulelor, se formează cruste, iar după căderea acestora rămîn mici eroziuni superficiale. Erupţia eritematoasă, veziculele şi pustulele, evoluează în puseuri succesive, ce se pot întinde pe cîteva săptămîni. Iniţial apar într-un singur loc pe tegumente, pentru a se generaliza cu timpul, devenind şi foarte pruriginoase. Localizarea cea mai frecventă este la nivelul membrelor ; respectă totdeauna faţa şi suprafeţele mucoase.

Stadiul proliferativ (verucos). După aproximativ trei luni de evoluţie apar pe tegumente leziuni hipertrofice, verucoase şi lichenoide, cu dispoziţie liniară, predominînd pe membre şi cu deosebire la plicile de flexiune ale acestora sau pe părţile laterale ale degetelor. În acest stadiu apare eozinofilie sanguină importantă. Frecvente puseuri buloase pot surveni încă în acest stadiu, la nivelul zonelor keratozice. Durata acestui stadiu de evoluţie este de aproximativ trei luni.

Stadiul pigmentar. Poate urma primelor două sau pot chiar coexista toate cele trei stadii. Pigmentaţia apare ca sechelă a erupţiei precedente. Petele pigmentare sînt de culoare brună, cu margini mai decolorate, dispuse sub formă de stropi, într-o bandă rectilinie, în benzi paralele, în semicerc sau sub formă foarte sinuoasă ; este de obicei bilaterală, simetrică şi se localizează cu precădere pe abdomen şi la extremităţi. Intensitatea pigmentară este mare ; se atenuează foarte lent prin pălire şi uneori chiar dispare complet. Ulterior, cu ocazia unor infecţii intercurente sau vaccinări, petele pigmentare pot lua aspect de pete urticariene, însoţite de prurit intens.

Manifestări oculare diverse, asociate în cele mai multe cazuri : fibroplazie retrolentală (asemănătoare mult cu cea produsă la prematuri prin administrare prelungită de oxigen sub presiune mare) ; dezlipirea retinei ; keratite superficiale sau profunde ; cataractă ; anomalii de pigmentare a irisului ; sclerotice albastre ; atrofie optică ; strabism ; nistagmus ; pseudoretinoblastom ; luxaţie de cristalin.

Manifestări neurologice de obicei severe, prezente în 50% din cazuri ca : tetra- sau paraplegie spastică ; convulsii ; întîrziere psihică şi uneori chiar oligofrenie.

Anomalii asociate inconstant :

— osoase : cifoscolioză sau numai deformări izolate vertebrale ; luxaţie coxo-femurală ; disostoza coapsei ; sindactilie ;

— cardiovasculare : defecte septale ; fibroza valvulelor pulmonarei ;

— dentare : întîrzierea erupţiei dentare ; dontopenie ; malpoziţii şi malformaţii dentare (dinţi conici) ; carii dentare precoce ;

— unghiale : unghii distrofice, foarte friabile ;

— alopecie în placarde sau difuză, de tip pseudopeladă, mai ales în vertex ;

— hipoplazia mameloanelor ;

— microcefalie ; hidrocefalie.

Ca manifestări atipice de boală s-au descris :

— forma pur inflamatorie şi buloasă, lipsită de celelalte elemente evolutive ale leziunilor cutanate caracteristice sindromului ;

— forma poikilodermică, cu localizarea plăcilor atrofice mai ales la membre, trunchi şi faţă ;

— forma cu acromie, mai frecvent descrisă la populaţia rasei galbene ; zonele acromice apar de la naştere sau în cursul primului an de viaţă şi au tendinţa de a se atenua cu timpul.

Examenele de laborator. Numai leucograma indică modificări importante, dar nespecifice, constînd din leucocitoză cu eozinofilie importantă (pînă la 40%). În special eozinofilia evoluează în paralel cu puseurile inflamatorii cutanate şi regresează odată cu instalarea fazei pigmentare.

Anatomie patologică :

În stadiul I leziunile cutanate sînt numai intraepidermice ; dermul este uşor imflamat. Acest stadiu corespunde, din punct de vedere anatomic, unei diskeratoze monocelulare. Dermul este sediul unei infiltraţii polimorfe cu eozinofilie, limfocitoză şi monocitoză.

În stadiul II diskeratoza este foarte evidentă. Hiperplazia epiteliului este însoţită de hiperakantoză şi hiperkeratoză. Celulele malpighiene suferă un proces de keratinizare. Acest stadiu este, în ansamblu, o hiperkeratoză sau o keratoză mono- sau pluricelulară malpighiană. Celulele diskeratozice tapisează în formă de rozetă porii cutanaţi.

Stadiul III corespunde dermatozei pigmentare progresive şi se caracterizează prin fuga (migrarea) melaninei din celulele membranei bazale a epidermului în derm. Astfel, dermul apare presărat cu granulaţii pigmentare izolate sau grupate, extra- sau intracelulare.

Microscopia electronică a reuşit să lămurească ultima etapă a „fugii“ dermice a pigmentului melanic şi modul în care traversează membrana bazală şi anume prin intermediul dendritelor, al melanosomilor proiectaţi în derm şi fagocitaţi de unele macrofage. Aceste tulburări ale melanocitelor se asociază cu anomalii ale metabolismului fosfolipidelor, evocate de prezenţa intracelulară de mielină şi de vacuole gigante.

Etiopatogenia. Etiologia nu este pe deplin lămurită, deşi numeroase încercări de explicare a acesteia s-au făcut de-a lungul timpului. Unii autori consideră că sindromul este datorat unei fetopatii de etiologie virotică (virus rubeolic ; herpetic) iar pigmentarea ar fi o sechelă. Ipoteza nu explică însă predominanţa cazurilor la sexul feminin ; în plus, în lichidul veziculelor şi bulelor nu s-a pus în evidenţă niciodată vreun virus.

Originea alergică este susţinută pe baza existenţei eozinofiliei crescute şi pe antecedentele alergice familiale. Ipoteza nu poate explica însă prezenţa manifestărilor oculare şi neurologice.

Originea ereditară este susţinută pe baza unor constatări şi anume :

— maladia debutează precoce ;

— sînt descrise numeroase cazuri cu caracter familial, în care copiii prezintă sindrom Bloch-Sulzberger complet, iar părinţii (mai ales mamele) numai unele anomalii din cadrul sindromului ;

— cazurile sporadice ar fi interpretate ca rezultat al unor mutaţii spontane.

Modul de transmitere ereditară a anomaliei nu este precizat. Nu se cunoaşte încă cromozomul care conţine gena patologică ; după unii, aceasta s-ar localiza pe cromozomii autosomali, iar după alţii, la cei sexuali.

Faptul că marea majoritate a cazurilor apar la copiii de sex feminin poate să se datoreze unei gene mutante, localizate în cromozomul sexual X ; această localizare aberantă reprezintă un factor de letalitate, în cazul în care nu este protejat de o alelă normală. Cei mai mulţi autori consideră astăzi că sindromul Bloch-Sulzberger este o anomalie neuro-ectodermică ereditară, cu penetranţă şi expresivitate variabilă, probabil dominantă, legată de cromozomul X.

Mecanismul patogenic poate fi explicat în lumina a două ipoteze. După unii autori, migraţia pigmentului din epiderm în derm s-ar datora tulburării selective de permeabilitate a membranei bazale pentru acest pigment, chiar în prezenţa unei sinteze cantitativ normale a acestuia. Din contră, alţii consideră că tulburarea primtivă constă din hipersecreţie de pigment melanic de către melanocite ; aceasta antrenează epuizarea, apoi liza acestor celule şi eliberarea granulelor pigmentare, care trec în derm.

Evoluţia şi prognosticul sînt în general benigne la sexul feminin ; singura sechelă care rămîne după vindecare este pigmentaţia cutanată. Evoluţia poate fi agravată uneori de manifestările neurologice şi de cele oculare. La băieţi, evoluţia este de obicei mortală.

Tratament. Nu există un tratament eficient.

Corticoterapia combate eozinofilia şi ameliorează, pentru foarte scurtă durată, evoluţia clinică. Imediat după întreruperea tratamentului, manifestările clinice reapar, uneori chiar cu intensitate crescută.

Razele ultraviolete reuşesc să atenueze pigmentaţia cutanată. Vitamina A, în doză de 25 000 U pe zi, timp de 30 de zile, atenuează procesul inflamator ; în schimb nu are influenţă asupra pigmentaţiei.

Bibliografie

1. BLOCH B. — *Schweiz. med. Wschr.*, 1926, 56, 404.
2. KUSTEN F., OLBING H. — *Ann. Paediat. (Basel)*, 1964, 202, 92.
3. CORNEY G., CARNEI G. Jr. — *Arch. Dermatol.*, 1970, 2, 157.

4. LONGHIN S., ANTONESCU ST., POPESCU A. — Dermatologie, Ed. medicală, București, 1961, 391.
5. PIUSSAN C., CARTON F., RISBOURG B., GUERRIER C. — *Ann. Pédiat.*, 1973, 20, 2, 223.
6. VITTORI F., GENOUD J., BETHENOD M. — *Pédiatrie (Lyon)*, 1977, 32, 4, 377.
7. LAMI CONTI C., MARINELLI L., MARTINUCCI M., CALANDI C. — *Minerva Pediat.*, 1977, 29, 14, 925.
8. MARINELLI L., MARTINUCCI M., FALCINI F., CALANDI C., ADAMI-LAMI CONTI C. — *Minerva Pediat.*, 1978, 30, 6, 477.
9. MALEVILLE J., GEMIAUX M., BOINEAU D., MARC-ANTOINE H., MOLLARD S., SARRAT PH. — *Bordeaux Médicale*, 1978, 11, 1, 14.

Bloom

Sindromul descris în anul 1954 de către D. Bloom, cunoscut și sub numele de *„sindrom Bloom-Torre-Machacek“*, sau de *„eritem telangiectazic congenital cu întîrzierea creșterii“*, este caracterizat prin îmbinarea manifestărilor cutanate (eritem telangiectazic congenital) cu tulburarea creșterii pondero-staturale (nanism).

Simptomatologie

— *Eritem telangiectazic congenital* cu fotosensibilitate, apărut fie de la naștere, fie pînă la vîrsta de 2 ani, sub forma unor fine telangiectazii localizate la nivelul obrajilor, cu aspect de „aripi de fluture“, întinzîndu-se uneori și la buze, frunte, urechi, pe fețele dorsale ale antebrațelor și mîinilor.

În mod caracteristic, aceste telangiectazii prezintă o sensibilitate exagerată la lumina solară (leziunile exacerbîndu-se în sezonul de vară), ceea ce face să iasă și mai bine în evidență contrastul dintre leziunea cutanată și restul tegumentelor indemne.

— *Nanism,* prin întîrzierea creșterii staturale și ponderale, dar cu maturație osoasă, pubertate și dezvoltare psihomotorie normală. Nanismul debutează încă din viața intrauterină dar devine mai evident odată cu înaintarea în vîrstă, talia finală ajungînd la 135—145 cm. Copiii sînt slabi, cu trăsături fine ale feței.

Alte anomalii asociate facultativ : microcefalie, sau/și dolicocefalie ; retrognatism ; cifoză ; malformații diverse ale extremităților ; malformații ale organelor genitale externe.

Toate investigațiile hematologice și endocrinologice sînt negative.

Etiopatogenie. Sindromul Bloom este mai frecvent la sexul masculin și la unele popoare. Consanguinitatea ar fi responsabilă de un mare număr din cazurile diagnosticate.

În majoritatea cazurilor cercetate genetic s-au constatat anomalii polimorfe ale cariotipului apărute, probabil, sub influența unor boli virotice — rujeolă, varicelă, hepatită epidemică — sau în evoluția leucemiei acute, cronice sau a altor boli neoplazice.

Ruperile cromozomiale sau cromatidiene, urmate de o rearanjare structurală și aneuploidală au o caracteristică citogenetică distinctivă și anume, rearanjarea după ruperea cromozomială într-o configurație cvadriradială, determinată de schimbarea cromatidei, ce implică aproape de regulă cromozomii homologi.

Ruperile cromozomiale sînt frecvent întîlnite și în alte boli autosomal-recesive (pancitopenia aplastică constituțională, sindromul Louis Barr) dar în acestea, spre deosebire de cel din sindromul Bloom, ruperile cromozomiale, schimbările și rearanjările lor sînt întîmplătoare şi nesistematizate.

Evoluţie. Bolnavii au tendinţa de a dezvolta precoce boli canceroase: limfo- sau reticulosarcom, carcinom laringian şi mai ales leucemie acută. Din acest motiv, se recomandă foarte frecventa repetare a examenelor hematologice, pentru a surprinde momentul apariţiei primelor semne hematologice ale bolii neoplazice. În plus, bolnavii prezintă accentuată tendinţă spre infecţii respiratorii repetate şi severe.

Tratament eficient nu există.

Bibliografie

1. BLOOM D. — *Amer. J. Child.*, 1954, 88, 754.
2. SIZONENKO P., KREISKER L., GROUCHY J., JOB C. B., ROSSIER A. — *Arch. Franç. Péd.*, 1967, 4, 470.
3. BRUNEL D. — *J. Génét. Hum.*, 1977, 26, 177.
4. GERMAN J., BLOOM D., PASSARGE E. — *Am. J. Hum. Genet.*, 1977, 29, 553.
5. SZELLWEGER H. — *Méd. Hyg.*, 1978, 36, 1 275, 658.

Bogaert (van) — Divry

Sindromul descris în anul 1945 de L. van Bogaert şi P. Divry, cunoscut din unele publicaţii şi sub numele de *„angiomatoză cortico-meningiană difuză“*, este o rezultantă a asocierii mai multor malformaţii congenitale, cu consecinţe clinice severe, neuro-oculo-cutanate.

Simptomatologie. Principala anomalie, care determină de altfel şi severitatea sindromului, este reprezentată de *angiomatoza difuză a corticalei cerebrale şi meningelor*, antrenînd grave tulburări motorii şi psihice: convulsii de tip epileptic; deficit motor piramidal şi extrapiramidal; demenţă progresivă.

Anomalii cutanate, manifestate prin leziuni întinse de tip poikilodermic sau/şi de nevi vasculari, dînd tegumentelor un aspect marmorat.

Anomalii oculare manifestate clinic prin diminuarea importantă a cîmpului vizual şi hemianopsie.

Angiografia carotidiană şi biopsia cerebrală evidenţiază angiomul difuz al ramurilor distale ale arterei cerebrale medii şi posterioare.

Anatomie patologică. Modificări importante şi constante au fost prezente în toate cazurile cercetate, constînd din:

— demielinizare cerebrală importantă;

— glioză fibrilară cu depozit abundent de supraîncărcare cu lipide neutre;

— atrofie cerebrală, fără calcificări intracraniene;

— angiomatoză difuză a corticalei cerebrale şi meningelor, afectînd cu predilecţie sistemul venos.

Etiopatogenie. Etiologia este necunoscută. S-a demonstrat, în unele din cazurile diagnosticate, transmitere ereditară, după modul autosomal recesiv.

Angiomatoza, ca manifestare a displaziei neuromezodermice cu sediul cortical şi leptomeningeal este de tip capilaro-venos şi provoacă numeroase necroze focale nesistematizate, însoţite de accidente ischemice multifocale şi iterative, care pot determina, după adolescenţă, comiţialitate, tulburări extrapiramidale şi evoluţie către demenţă.

Din punct de vedere al manifestărilor clinice (angiomatoza neuro-oculară) cît şi al cauzelor care le produc, sindromul Bogaert-Divry se apropie mult de sindromul Bonnet-Dechaume-Blanc şi de sindromul Sturge-Weber-Krabbe, iar în privinţa leziunilor cutanate se apropie mult de sindromul Rothmund (vezi aceste sindroame).

Evoluţia şi prognosticul sînt în funcţie de rapiditatea instalării simptomelor neurologice severe şi de eventualele complicaţii hemoragice la nivel cerebro-meningeal ; caracterul progresiv al leziunilor determină sfîrşitul letal în următorii 20 de ani de la debutul bolii.

Tratament. Fiind o angiomatoză difuză cortico-cerebrală şi meningeană, atît tratamentul cu raze Röntgen cît şi cel chirurgical sînt inoperante.

Se recomandă numai tratament anticonvulsivant, dacă convulsiile ajung să domine tabloul clinic.

Bibliografie

1. BOGAERT (VAN) L., DIVRY P. — *Acta neurol. psychiat. Belg.*, 1948, 48, 339.
2. AITA A. J. — Manifestări neurologice în bolile generale (traducere), Ed. medicală, Bucureşti, 1968, 660.
3. RAVAULT P. M. — Syndromes en ophtalmologie, Guide-Dictionnaire, Ed. Doin-Doren, Paris, 1970, 49.
4. PIUSSAN CH., RISBOURG B., LAUREAU E., REGUET C., VAN POPERINGHE M. — *Méd. Infant.*, 1977, 84, 3, 315.

Bonnet (P.) — Bonnet (I.)

În anul 1953 Paul şi Ilinca Bonnet fac prima descriere a sindromului care le poartă numele, denumit încă şi *„sindromul găurii rupte anterioare"* sau *„sindromul părţii posterioare a lojii cavernoase (Jefferson)"*. Ulterior, în 1955, autorii, lărgind cadrul sindromului, descriu *„sindromul cavernos"* care include şi alte anomalii, cunoscute înainte sub alte nume : *„sindromul despicăturii sfenoide"* (Rochon-Duvigneaud), descris prima dată în osteoperiostita sifilitică ; *„sindromul vîrfului orbitei"* (Rollet) ; *„sindromul sinusului cavernos"* (Foix), cu oftalmoplegie consecutivă compresiunii nervilor oculo-motori înăuntrul sinusului cavernos ; *„sindromul găurii rupte anterioare"* (Nonnet), în caz de anevrism.

Simptomatologie. În toate aceste varietăţi ale sindromului, simptomatologia comună este următoarea :

— oftalmoplegie prin leziuni ale perechilor a III-a, a IV-a şi a VI-a de nervi cranieni ;

— exoftalmie unilaterală, determinată de staza venoasă.

Ceea ce domină tabloul simptomatic sînt tulburările clinice datorate paraliziei totale a nervului trigemen, manifestată prin : anestezia corneei ; hipoestezie în teritoriul oftalmic ; anestezie în teritoriul nervului maxilar superior şi inferior ; paralizia muşchilor masticatori, mergînd de la jenă pînă la imposibilitatea actului masticaţiei.

Deseori se asociază şi sindromul Claude Bernard-Horner, produs prin lezarea anastomozei simpatico-gasseriene.

Etiopatogenie. Sindromul P. şi I. Bonnet fiind un sindron neuro-oftalmologic nu are o etiologie unică, putînd apărea în numeroase circumstanţe patologice (în mod excepţional şi la copil) : în cazul anevrismului carotidei interne intracraniene : în tumorile cavumului cu invadarea bazei craniului prin gaura ruptă anterioară ; în tumori ale ganglionului Gasser şi în caz de colesteatom al vîrfului stîncii.

Evoluţia şi **prognosticul** sînt în general severe, determinate de caracterele evolutive ale bolii de bază în cadrul căreia apare acest sindrom.

Tratament. Nu există un tratament al sindromului ; singurele încercări terapeutice vor fi îndreptate spre înlăturarea cauzei care l-a produs.

Bibliografie

1. FEIGHIN N. (sub redacţie) — Lexicon de simptome şi sindroame (traducere), Ed. medicală, Bucureşti, 1967, 33.
2. ARSENI C., DAVID M., CHILIMAN M., GAVAN I., MARETSIS M. — Diagnostic neuro-oftalmologic, Ed. medicală, Bucureşti, 1967, 38.
3. RAVAULT P. M. — Syndromes en ophtalmologie, Guide-Dictionnaire, Ed. Doin-Doren, Paris, 1970, 50.

Bonnet — Dechaume — Blanc

Sindromul descris în anul 1937 de către Bonnet, Dechaume şi Blanc, este o angiomatoză neuro-oculară, caracterizată prin prezenţa de anevrisme cirsoide cerebrale, faciale şi retiniene. Numeroase sinonimii desemnează aceeaşi anomalie neurooculară ; cele mai frecvent întîlnite sînt : *„anevrism retino-optico-mezencefalic“*, *„anevrism cirsoid retinian şi cutanat“*, *„anevrism arterio-venos cerebro-retinian“*, *„angiom encefalo-retino-facial“*, *„neuro-retino-angiomatoză“*, *„angiomatoza opto-diencefalică cu angiom retinian cirsoid“*. Ceea ce apare în literatura medicală anglo-saxonă sub numele de *„sindrom Wyburn-Mason“* este o anomalie asemănătoare sindromului Bonnet-Dechaume-Blanc, cu singura deosebire că, în primul caz, anevrismul feţei lipseşte, fiind prezente numai anevrismele cerebrale şi retiniene (deci o formă incompletă a celui de al doilea sindrom).

Simptomatologie. Prezenţa unui anevrism cirsoid (arterio-venos) intracerebral, de obicei unilateral şi de mărimi diferite, este capabilă să determine leziuni motorii, exprimate clinic prin :

— hemiplegie de partea opusă leziunii cerebrale ;

— paralizii ale nervilor oculo-motori ;

— uneori, un adevărat sindrom de hipertensiune intracraniană.

Anevrism omolateral al retinei, cu consecinţe severe atît asupra acuităţii vizuale cît şi prin posibilitatea ruperii acestor anevrisme şi declanşării unor hemoragii retiniene importante, care pot compromite definitiv funcţia ochiului respectiv. De obicei, se manifestă clinic prin alterarea cîmpului vizual şi instalarea hemianopsiei.

Anevrism omolateral al feţii, sub forma unor nevi vasculari cutanaţi apăruţi în regiunea facială, în număr mare, adesea omolaterali angiomatozei cerebrale ; rareori localizarea anevrismelor faciale poate fi şi simetrică.

Alte anomalii asociate inconstant : anevrisme cirsoide localizate la nivelul membranelor ; anevrisme cirsoide localizate pe abdomen ; vasodilataţie generalizată periferică (aceasta determină hiperoxigenarea sîngelui venos şi hipoxie tisulară, ca rezultat al unei scurtcircuitări în sistemul capilar).

Atît angiografia cît şi examenul anatomo-patologic evidenţiază anomaliile arterio-venoase, arterele apărînd largi, sinuoase, ondulate, dovedind atît alungirea cît și hipertrofia în ansamblu a vaselor regionale.

Etiopatogenie. Etiologia sindromului, ca de altfel a celor mai multe malformații neuro-vasculare, este nelămurită. Se știe însă că incidența acestor anomalii este crescută la sexul masculin. Fără a fi fost dovedit în toate cazurile, caracterul ereditar al sindromului pare să fie o realitate iar transmiterea genetică s-ar face după modul autosomal dominant.

Evoluția și **prognosticul** sînt determinate mai ales de complicațiile severe ce pot apărea în momentul ruperii acestor anevrisme. Hemoragia consecutivă poate fi uneori deosebit de gravă, prin localizarea ei și prin posibilitățile reduse de realizare a hemostazei.

Tratament. Inițial s-au încercat injecții intravasculare cu substanțe sclerozante ; premisele teoretice de la care se pornea într-o asemenea terapeutică nu au fost confirmate de rezultatele practice obținute și din acest motiv s-a renunțat la ea.

De asemenea, și speranțele puse în röntgenterapie au fost spulberate datorită rezultatelor terapeutice mult sub așteptări și efectelor secundare ale iradierii.

Singurul tratament eficient, cu rezultate încurajatoare, este cel chirurgical și constă din exereza tumorii pulsatile (anevrismului) localizat exact prin angiografia prealabilă.

În ansamblu, rezultatele acestei terapeutici sînt numai satisfăcătoare și nu perfecte, recidivele postoperatorii fiind destul de frecvente.

Bibliografie

1. CAGINAUT B. — *Klin. Monatsblat Angenheilk.*, 1962, 140, 180.

2. LEIBER B., OLBRICH G. — Die klinischen Syndrome Band I. Ed. Urban și Schwarzenberg, München-Berlin-Viena, 1966, 88.

3. FONTAINE R. — *Presse Méd.*, 1968, 3, 129.

Bosch (van den)

În anul 1957, van den Bosch descrie un sindrom plurimalformativ, în care se asociază manifestări neuro-oculare, cutanate și psihice, întîlnit atît la copii (de diverse vîrste) cît și la adulți.

Simptomatologie

— nistgamus congenital, exprimat clinic la vîrsta de sugar, prin mișcări involuntare, sub formă de oscilații ritmice ale globilor oculari în sens orizontal și, mai rar, girator ; nistagmusul nu este însoțit de tulburări subiective, prezența lui nederanjîndu-l mult pe bolnav ;

— întîrzierea dezvoltării psihice, de obicei moderată ;

— distrofia fanerelor, manifestată prin friabilitatea unghiilor și a părului, uneori atît de accentuată încît determină apariția alopeciei zonale sau totale ;

— veruci cutanate, unice sau multiple, localizate pe diverse suprafețe tegumentare.

Sindromul fiind extrem de rar, a fost și foarte puțin studiat, motiv pentru care nu se cunosc date de etiopatogenie și terapeutică.

Bibliografie

1. RAVAULT P. M. — Syndrome en ophtalmologie, Guide-Dictionnaire, Ed. Doin-Doren, Paris, 1970, 54.

Bridge — Good — Berendes

În anul 1957, R. Bridge împreună cu A. Good şi H. Berendes descriu un sindrom de deficienţă în apărarea nespecifică a organismului copilului, caracterizat clinic prin infecţii repetate, hematologic prin leucocitoză cu polinucleoză neutrofilă, imunologic prin capacitatea redusă a polinuclearelor de a fagocita, iar anatomopatologic, prin prezenţa de noduli granulomatoşi în viscere şi tegumente ; acest sindrom este cunoscut şi sub denumirile : de *„granulomatoza letală a copilului“, „boală granulomatoasă cronică“, „sindromul imunodeficitar al fagocitozei“, „reticuloză pigmentară familială Landing“, „disfagocitoză congenitală“, „granulomatoza septică progresivă“.*

Simptomatologie. Debutul clinic are loc de obicei la vîrsta de sugar şi se manifestă prin :

— hepato- şi splenomegalie moderată (se pot accentua în cursul puseurilor infecţioase) ; atît splina cît şi ficatul pot retroceda total, în perioadele de remisiune ;

— adenopatii ganglionare, axilare, inghinale, latero-cervicale şi retroauriculare, cu tendinţă la supuraţie ;

— manifestări cutanate : rash eritematos ; piodermită ; eczemă suprainfectată cu microbi sau mai ales cu fungi ; dermită seboreică ;

— manifestări pulmonare, îmbrăcînd de obicei aspectul clinic funcţional al unei pneumopatii acute, cu tuse şi dispnee ; alteori, evoluează asimptomatic, iar descoperirea participării pulmonare în cadrul sindromului este făcută numai prin control radiologic ;

— manifestări asociate inconstant : rinită cu evoluţie cronică ; blefaroconjunctivită ; stomatită ulceroasă ; osteomielită (rareori).

Susceptibilitatea crescută la infecţii (respiratorii, digestive, oculare, osoase), pe care o prezintă aceşti copii, constituie una din caracteristicile clinice ale acestui sindrom.

Examenul radiologic al plămînului evidenţiază numeroase opacităţi, mai mult sau mai puţin sistematizate (realizînd aspectul unei bronhopneumonii), imagini reticulate — granulomatoase (evocînd o reticuloză pulmonară) sau, mai rar, adenopatii mediastinale.

Examenele biochimice evidenţiază:

— anemie normo- sau hipercromă ;

— leucocitoză cu neutrofilie (în sîngele periferic) ; mielograma este totdeauna normală ;

— V.S.H. accelerată (numai în cursul puseurilor acute) ;

— hipergammaglobulinemie ;

— creşterea cantităţii de imunoglobulină G ; hipergammaglobulinemia se datorează deci sintezei crescute de Ig G.

Testul specific de evidenţiere a capacităţii funcţionale a neutrofilelor în procesul de fagocitoză este proba cu NBT (nitro-blau-tetrazolium).

La bolnavi, neutrofilele sînt capabile să fagociteze microbii sau particulele de NBT (în cazul testului de mai sus) dar capacitatea lor de a le oxida este foarte redusă (sub 30% faţă de capacitatea oxidativă la martori).

Examenele bacteriologice, prin însămînţări de germeni din procesele supurative, au permis izolarea unei flore microbiene polimorfe, formată din : stafilococi aurii, streptococi, salmonele şi mai rar fungi (mai ales candida albicans).

Anatomie patologică. Atît prin biopsii intra vitam cît şi prin necropsie, s-a demonstrat existenţa a numeroase granuloame (asemănătoare cu cele existente în tuberculoză sau în boala Besnier-Boek-Schaumann), cu distribuţie miliară, uneori confluente, localizate de obicei în ficat, splină, plămîni, timus, ganglioni limfatici şi în piele.

În structura granuloamelor intră numeroase celule limfo-monocitare şi unele histiocite, încărcate cu un pigment galben-brun, de natură lipidică, mult asemănător cu cel din maladia Niemann-Pick ; acest pigment nu joacă însă un rol important în patogenia sindromului, el fiind un produs secundar, un subprodus al defectului metabolic al granulocitelor, incapabile de a digera lipidele din structura membranei bacteriene.

Etiopatogenie. Sindromul-Bridge-Good-Berendes este datorat unui defect ereditar al funcţiei de fagocitoză, pe care trebuie să o aibă leucocitele şi aceasta datorită unei tulburări a funcţiei digestiei intracelulare.

Granulocitele bolnavilor sînt apte de a fagocita unele bacterii sau virusuri dar sînt incapabile să le distrugă după ce au fost fagocitate, datorită unor deficienţe enzimatice. Deficitul enzimatic ar putea consta, cel puţin teoretic, din :

— absenţa sau perturbarea transportului unei enzime lisosomice nespecifice, necesară formării fagozomilor leucocitelor normale, care intervin în fagocitarea şi apoi în digerarea bacteriilor sau virusurilor ;

— absenţa unei enzime lisosomice specifice numai pentru unele bacterii ;

— lipsa de fuziune a lisosomilor cu vacuolele fagocitare. Indiferent de natura deficitului enzimatic, consecinţa este o anomalie a membranei lizozomilor, împiedicîndu-se în acest mod metabolismul oxidativ al granulocitelor normale.

Procesul de fagocitoză se desfăşoară, la prima vedere, normal ; cei mai mulţi germeni sînt rapid fagocitaţi dar, odată cu ei, se autodistrug şi fagocitele. Dar fagocitarea unor germeni bacterieni este selectivă :

— germenii catalazo-negativi (streptococul viridans, diplococul pneumoniae sînt rapid şi normal fagocitaţi) ;

— germenii catalazo-pozitivi (stafilococi, aerobacter aerogenes şi enterobacteriaceele) nu sînt fagocitaţi.

Sindromul Bridge-Good-Berendes este o anomalie familială şi ereditară, transmisă după modul recesiv, legată de sex (apare la copiii de sex masculin), tara genetică situîndu-se pe un cromozom X al mamei, care este heterozigotă. Ultimele cazuri publicate la copiii de sex feminin, lasă să se întrevadă posibilitatea existenţei formelor nefamiliale, cu transmitere autosomală recesivă ; în aceste cazuri, bolnavii prezintă forme atipice de granulomatoză.

Sindromul survine în general în primul an de viaţă şi mai rar la copilul mic.

Numărul de cazuri descris nu este mare ; în primii 10 ani de la descrierea princeps a autorilor s-au comunicat doar 28 de cazuri. La noi în ţară, primul caz a fost descris de Geormăneanu şi colab. (1974).

Evoluţia şi prognosticul sînt în general nefavorabile ; sfîrşitul letal, de obicei prin infecţii intercurente, este regula.

Dacă se asociază şi leziuni osoase, acestea au tendinţă rapid progresivă spre distrucţie osoasă.

Tratament. Transfuziile repetate de masă leucocitară pot ameliora evoluţia clinică, dar au numai efect pasager.

Antibioterapia ameliorează procesul infecţios.

Imunoterapia, administrată precoce, poate fi utilă în unele cazuri. Fiind afectată numai apărarea nespecifică a organismului, adminstrarea de gamaglobulină la aceşti bolbolnavi este ineficientă.

Bibliografie

1. BRIDGE R., BERENDES H., GOOD A. — *Amer. J. Dis. Child.*, 1959, 97, 387.
2. GRUNDBERG J., SATGE P., CHARLAS J., MEYER B., PAUPE J., VAILLATE J. — *Ann. Pédiat.*, 1970, 8—9, 560.
3. LAPLANE R., FONTAINE J. L., VILDE F., VILDE I. L. — *Presse Méd.*, 1970, 70, 6, 653.
4. GEORMĂNEANU M., GHERGHINA I., BĂDULESCU M., CONSTANTINESCU A. — *Viaţa med.*, 1974, 21, 9, 403.

Brill — Symmers

Sindromul descris în anul 1925 de către N. Brill şi D. Symmers, este o hiperplazie limfatică reactivă macrofoliculară (înrudită cu leucoza limfatică cronică), localizată la început în ganglionii limfatici, splină şi plăcile Peyer din intestin ; cu timpul diseminează în toate formaţiunile limfoide din organism şi în măduva osoasă. Acest sindrom apare în literatura medicală şi sub numeroase alte denumiri : *„sindrom Brill-Baehr-Rosenthal“*, *„sindrom Symmers“*, *„limfadenopatie Brill-Pfister-Symmers“*, *„limfoblastom gigantofolicular“*, *„poliadenopatie gigantofoliculară“* *„limfadenopatie cu foliculi giganţi“*, *„limfom gigantofolicular“*.

Simptomatologie. Debutul clinic este totdeauna lent, manifestat prin semne generale nespecifice de boală, ca : febră, prurit, scădere în greutate. Ulterior apar şi manifestări clinice specifice sindromului, constînd din :

— adenopatii ganglionare regionale. Ganglionii sînt mari şi grupaţi „în pachet“, localizaţi mai ales laterocervical, axilar, inghinal, mediastinal sau retroperitoneal ;

— hepatomegalie ;

— splenomegalie ;

— manifestări cutanate, prezente fie sub forma unor noduli roşii, fie a unor zone de eritrodermie descuamativă.

Rareori apar şi manifestări secundare prezenţei unui exsudat în cavitatea pleurală (tuse, dispnee, matitate la baza hemitoracelui, abolirea murmurului vezicular) şi peritoneal (meteorism abdominal, constipaţie, matitate declivă deplasabilă, situată în etajul inferior al abdomenului).

Examenele bio-umorale evidenţiază unele modificări necaracteristice : V.S.H. crescută ; limfopenie cu eozinofilie moderată.

Examenul anatomopatologic pune în evidenţă modificări histopatologice importante. La examenul *macroscopic* se constată hepatomegalie, splenomegalie şi hipertrofia formaţiunilor limfoganglionare ; ganglionii limfatici sînt hiperplaziaţi şi înconjuraţi de reacţie inflamatorie periganglionară. Examenul *microscopic* al ganglionilor limfatici, făcut fie prin biopsie ganglionară intra vitam fie prin necropsie, arată creşterea numărului şi dimensiunilor foliculilor limfatici, centrul folicular fiind format din limfoblaşti, celule rotunde mari, cu citoplasmă bazofilă şi din celule gigante asemănătoare celulelor Sternberg.

Etiopatogenia este necunoscută. Ca şi alte procese neoplazice, şi sindromul Brill-Symmers apare mai frecvent la adult şi numai excepţional la copil ; pînă în anul 1965 s-au publicat 14 cazuri la copii, dintre care trei la copiii sub 3 ani.

Evoluţia şi prognosticul sînt în general nefavorabile, dar cu variaţii de la caz la caz. În cele mai multe cazuri, evoluţia este progresivă, letală ; alteori, tratamentul reuşeşte să oprească evoluţia bolii şi să se obţină remisiuni, uneori durabile. În foarte rare cazuri evoluţia cronică duce în cîţiva ani la caşexie, consecutiv căreia scade capacitatea de apărare imună a organismului şi creşte riscul infecţiilor supraadăugate.

Tratament. În stadiul de localizare exclusiv sau predominant ganglionară, se recomandă :

— röntgenterapie intensă, folosind minimum 3 500 r/focar. Rezultatele sînt bune în cele mai multe cazuri, deoarece ganglionii limfatici sînt radiosensibili ; după röntgenterapie, ganglionii pot să retrocedeze definitiv (mai frecvent la copil decît la adult) sau, în cazul evoluţiei nefavorabile, să apară ulterior prinderea altor mase ganglionare sau a splinei.

În stadiile avansate (de visceralizare) röntgenterapia se indică numai în cazul apariţiei complicaţiilor prin compresiune, exercitată în vecinătate de către masele tumorale ;

— tratament chirurgical, ce constă din excizia radicală a tumorii, urmată în unele cazuri de radioterapie ;

— Tratament chimioterapic cu ajutorul substanţelor alchilante (derivaţi de azot iperită) de tipul leukeran sau endoxan. Cele mai bune rezultate se obţin prin folosirea endoxanului (ciclofosfamida) în doze de 600—800 mg, la 4—6 zile, în administrare i.v., asociat şi cu administrarea orală a 50—150 mg/zi, ca doză de întreţinere.

În cazurile refractare la endoxan se foloseşte Vincristina, în doză de 0,025 mg/kilocorp, administrată i.v., o dată pe săptămînă, timp de 3—4 săptămîni. După aceea se trece la tratament de întreţinere, dozele fiind reduse la 0,001—0,005 mg/kilocorp/săptămînă.

În formele clinice însoţite de anemii severe, simple sau hemolitice, se recomandă repetate transfuzii de sînge, asociate uneori cu medicaţie corticosteroidă şi cu hormoni androgeni.

Bibliografie

1. BRILL N., BAEHR G., ROSENTHAL N. — *J. Amer. Med. Ass.*, 1925, 81, 668.
2. FANCONI G., WALLGREN A. (sub redacţia) — Ediţia VII-a (traducere) Ed. medicală, Bucureşti, 1965, 563.
3. KOTTE S., KOTTE W. — *Archiv. Arch. Kinderheilk.*, 1967, 3, 302.
4. IONESCU-AMZA G. (sub redacţia) — Vademecum terapeutic, Ed. medicală, Bucureşti, 1971, 400.

Brown

Sindromul descris de Brown în anul 1949 şi al cărui nume îl poartă, deşi apare în literatură şi sub denumirea de *„sindrom al tecii marelui oblic“*, reprezintă o anomalie oculară caracterizată prin imposibilitatea aducţiei globilor oculari.

Simptomatologia se limitează numai la tulburarea vederii binoculare, posibilă mai ales în poziţia „în sus şi spre spate“.

Compensator, bolnavii adoptă poziţia capului proiectat spre spate şi rotit spre partea sănătoasă, uşurînd în acest mod utilizarea mai bună a posibilităţilor de binocularitate.

Etiopatogenie. Sindromul Brown nu se datorează, aşa cum se credea, unei insuficienţe a micului oblic, ci unei retracţii a porţiunii tendinoase a marelui oblic. Anomalia este congenitală și apare mai ales la copii sau adolescenți și foarte rar la adulții tineri.

Evoluție. În mod frecvent, tulburările oculare au tendința de regresie. În rare cazuri evoluează progresiv determinînd o infirmitate oculară severă și ireversibilă.

Tratament. Dacă s-a așteptat o perioadă suficient de mare, timp în care nu s-a produs regresia spontană a simptomatologiei, se aplică tratamentul chirurgical, constînd din rezecția tecii retractate a marelui oblic, necesitînd uneori, mai ales în cazul deviațiilor accentuate pe verticală a globilor oculari, și coborîrea micului oblic homolateral.

Bibliografie

1. HERVOUET F., CHEVANNES H. — *Annales Oculist.*, 1966, 199, 9, 857.

Budd — Chiari*

Sondromul descris în 1845 de către G. Budd și ulterior în anul 1898 de către H. Chiari este rar întîlnit la copii și este determinat de obstrucția venelor suprahepatice sau a ramurilor lor — fie primitivă, fie secundară — datorită unor afecțiuni locale sau generale. Sindromul este cunoscut și sub denumirile: *„endoflebita obliterantă primitivă a venelor suprahepatice“*, *„obstrucția primară sau secundară a venelor suprahepatice“*.

Simptomatologia diferă în funcție de forma — acută sau cronică — a bolii.

Forma acută:

— *Ascită abundentă*, de obicei apărută brusc. Chiar dacă lichidul de ascită este eliminat prin puncție evacuatoare, se reface repede.

— *Hepatomegalie* considerabilă, dureroasă (copilul geme); excepțional poate apărea și icter moderat.

— *Circulație venoasă colaterală superficială* caracteristică, localizată mai ales în regiunile toracică inferioară, presternală și abdominală superioară.

— *Inconstant* pot fi prezente și: febră; vărsături alimentare, biliare sau sanguinolente; dureri abdominale intense, continui sau intermitente; hipotensiune arterială; oligurie.

Forma cronică este mai frecventă decît cea acută.

Se poate instala consecutiv unui accident acut dar, cel mai adesea, se instalează progresiv, realizînd aspectul clinic de ciroză ascitogenă însoțită de:

— hepatomegalie și splenomegalie moderată;

— subicter;

— dureri în hipocondrul drept;

— hemoglobinurie paroxistică nocturnă.

Obstrucția venei cave inferioare, constant întîlnită în această formă evolutivă, determină apariția ascitei abundente (cu lichid de ascită sărac în proteine), edeme ale membrelor inferioare, circulație colaterală de tip cavo-cav.

Examenele de laborator pun în evidență:

— retenția puternică a BSP (bromsulfonftaleină), semnificativă și caracteristică, realizînd un „clearance“ diminuat al acestei substanțe;

— policitemie cu eritremie, asociată uneori și cu trombocitemie și chiar cu polinucleoză;

---

* de Conf. dr. docent V. Petrescu-Coman

— bilirubinemie uşor crescută (rareori depăşind 20 mg/l) ;

— timpul Quick crescut ;

— scăderea lipidelor sanguine şi în special a colesterolului ;

— teste de disproteinemie puţin modificate ;

— lichidul de ascită este sărac în proteine.

Cateterismul venei suprahepatice arată valori crescute ale presiunii în regiunea venei blocate (15—16 mmHg) faţă de presiunea scăzută din zona permeabilă a acesteia (3—5 mmHg).

Explorările radiologice vasculare sînt necesare, pe de o parte pentru a preciza etiologia sindromului, pe de alta, pentru a stabili utilitatea şi modul de abordare chirurgicală a regiunii în vederea tratamentului operator.

Laparoscopia relevă coloraţia cianotică a ficatului şi hipertrofia sa.

Arteriografia permite diagnosticul pozitiv şi uneori chiar şi pe cel etiologic şi constă din examene radiologice vasculare cu substanţă de contrast : venografia suprahepatică, cavografia, arteriografia celiacă şi mezenterică.

Scintigrafia hepatică arată hipertrofia lobului Spiegel.

Anatomie patologică. Macroscopic, ficatul din sindromul Budd-Chiari seamănă cu ficatul cardiac : este mare, congestiv, de culoare violacee şi prezintă adesea lobul Spiegel mult hipertrofiat.

Examenul microscopic, în urma biopsiei hepatice, indică existenţa necrozei centrolobulare, congestie vasculară şi trombuşi fibrinoşi în lumenul venelor centrolobulare, leziuni de fibroză ale acestei zone, dar cu spaţii porte normale histologic. Cînd obstrucţia este acută, se constată o dilatare importantă a venelor sinusoide, cu sufuziuni hemoragice şi necroza hepatocitelor. Dacă procesul este mai vechi, se constată fibroză centrolobulară iar după un timp şi mai îndelungat, chiar ciroză.

Adeseori se asociază şi tromboza venei cave inferioare.

Etiopatogenie. Sindromul Budd-Chiari este consecinţa clinică a unei obstrucţii a venelor suprahepatice, datorită unei endoflebite, tromboze, tumori etc. Obstacolul venos poate fi situat în orice punct al sistemului venos suprahepatic, de la ramurile de origine pînă la vărsarea venei cave în auriculul drept. Sindromul poate să apară ca primtiv sau secundar.

Formele primtive se pot întîlni :

— în malformaţii ale venelor suprahepatice sau ale venei cave inferioare, în segmentul ei suprahepatic ;

— în boala veno-ocluzivă „de Jamaica“, datorată intoxicaţiei accidentale cu unele toxice conţinute în plante.

Formele secundare apar ca o complicaţie în :

— boli infecţioase (peritonite, pericardite) ;

— unele boli generale (sindrom nefrotic, leucoză acută) ;

— boli parazitare (amoebiază, echinococoză) ;

— afecţiuni politrombozante : policitemie esenţială ; tromboze venoase extensive (de origine infecţioasă) ; leucoză etc. ;

— afecţiuni intrahepatice (abces ; tumoare ; chist hidatic) prin compresiune pe vena cavă inferioară.

Dintre acestea, mai frecvente sînt neoplasmele primitive hepatice sau renale, care invadează succesiv vena cavă inferioară şi venele suprahepatice.

În formele secundare, simptomatologia este mai mult sau mai puţin modificată de afecţiunea cauzală.

Cele mai multe cazuri însă nu au o etiologie precizată.

Evoluţia este în general severă. Tulburările hemodinamice, insuficiența hepatică celulară sau hemoragiile digestive pot evolua fatal.

Tratamentul va fi etiopatogenic, cînd este posibil, sau/și simptomatic. Tratamentul medicamentos este cel al unei ciroze obișnuite. S-a încercat și realizarea unei anastomoze porto-cavă latero-laterală, cu rezultate bune — dar paleatorii — atunci cînd vena cavă este permeabilă.

Bibliografie

1. CHIARI H. — *Zschr. Heilk.*, 1898, 19, 475.
2. LEIBER B., OLBRICH G. — Die klinischen Syndrome, Ed. Urban și Schwarzenberg, München-Berlin-Wiena, 1966, 105.
3. REYNOLDS T. B., ITO S., IWATSUKI S. — *Amer. J. Med.*, 1970, 49, 649.
4. BIGOT J., CHERMET J., MONNIER J. — *Ann. Radiol.*, 1974, 17, 451.
5. JOB C., BRAULT B., LEVESQUE M., NAHUM H. — *Nouv. Presse Méd.*, 1977, 6, 12, 1 921.
6. FRAISSE H. — *Cah. Méd.*, 1977, 3, 4, 135.
7. AUGIRRE C. E., RODRIQUEZ A. P., ALVAREZ E. V., ANGULO J. M., DE LA RIVA A. C., BLANCO A. A. — *Nouv. Presse. Méd.*, 1978, 7, 25, 2 264.

Bywaters

În anul 1941 E. Bywaters descrie un sindrom caracterizat prin stare de șoc, insuficiență renală acută și modificări bioumorale, apărut în urma acțiunii mecanice a unor factori traumatici asupra organismului copilului sau adultului. Același sindrom este cunoscut în literatura medicală sub numeroase denumiri: *„sindrom de zdrobire“ „sindrom de compresiune“*, *„sindrom tubulo-vascular“*, *„tubulonecroză mio-renală (Bingold)“* și *„sindrom Paxson“*.

Simptomatologie.

— *stare de șoc grav* cu colaps cardio-vascular, manifestat prin tahicardie, hipotensiune, răcirea extremităților, transpirații reci, frisoane, agitație și vărsături (care agravează deshidratarea);

— *anurie* sau numai oligurie.

Pe măsură ce manifestările renale se agravează, se instalează și hipertensiune arterială progresivă. Poate apărea și icter, prin necroza parenchimatoasă a ficatului, instalată rapid și brutal.

Examenele biochimice evidențiază modificări importante, comune însă tuturor formelor de șoc traumatic și anume: anemie normo- sau hipocromă; leucocitoză; albuminurie și cilindrurie; în sedimentul urinar, numeroase granulații de hematină acidă; mioglobinurie și hemoglobinurie; retenție azotată importantă (uremia se instalează odată cu anuria); kaliemie crescută (responsabilă de unele alterări ale E.C.G.).

Etiopatogenie. În urma unui traumatism mecanic puternic (mai ales după strivirea membrelor în accidente diverse), zona traumatizată devine o sursă de excitații patologice, prin leziunile produse formațiunilor nervoase locale. Excitațiile dureroase, pornite de la aceste formațiuni, determină pe cale neuro-endocrină, perturbarea echilibrului dintre organism și mediul înconjurător, manifestat prin tulburări acute cardio-vasculare și renale. Starea de șoc duce la insuficiență renală acută cu hiperazotemie și oligoanurie.

Evoluția este determinată de precocitatea instituirii tratamentului. În prima fază, caracterul reversibil al tulburărilor clinice și bio-umorale determină o evoluție și un prognostic bun; într-un stadiu avansat, modificările devin ireversibile iar prognosticul sumbru.

Tratament. Succesul tratamentului depinde de precocitatea lui ; sindromul Bywaters necesită terapie intensivă şi de urgenţă. Prima măsură terapeutică este de natură chirurgicală şi constă din degajarea rapidă şi eliminarea ţesuturilor distruse în urma zdrobirii, prin aponevrotomie, exereză sau chiar amputaţia segmentului respectiv. Insuficienţa renală acută se va corecta prin diureză osmotică, soluţii alcaline sau infiltraţii lombare cu soluţii de xilină sau procaină în concentraţie de 0,5%. În starea de şoc instalat, se vor administra soluţii macromoleculare în perfuzie şi se va face epuraţie extrarenală cu ajutorul rinichiului artificial. De cînd se aplică această ultimă măsură terapeutică, evoluţia bolii este mai bună, iar procentul letalităţii mult scăzut.

Bibliografie

1. BYWATERS E., BEALL D. D. — *Brit. Med. J.*, 1941, 1, 427.
2. IONESCU-AMZA G. (sub redacţia) — Vademecum terapeutic, Ed. medicală, Bucureşti, 1971, 913.
3. RUSSU GH. — Boli şi sindroame cu nume proprii, Ed. Junimea, Iaşi, 1976, vol. II, 248.

Carpenter

Sindromul descris de G. Carpenter în anul 1901, reprezintă un ansamblu plurimalformativ, care asociază în mod constant acrocefalia cu sindactilii şi polidactilie ; sindromul este cunoscut şi sub denumirea de *„acrocefalopolisindactilie“*.

Numărul cazurilor descrise în literatură nu depăşea cifra de 50 în anul 1977 ; se întîlneşte la copil, chiar şi la vîrsta de nou-născut.

Simptomatologie.

Acrocefalia, ca formă de dismorfie craniană, constă din conformaţia anormală a craniului, cu frunte înaltă, dreaptă şi craniostenoză. Deseori, masivul craniofacial mai prezintă şi alte anomalii : hipertelorism, boltă palatină ogivală, exoftalmie, fante palpebrale antimongoloide ; asimetrie facială.

Sindactilii variabile, localizate mai ales la mîini. Sutura degetelor se face pînă la baza unghiilor. Această anomalie se asociază şi cu implantarea neregulată a metacarpienelor şi metatarsienelor.

Polidactilia preaxială este întîlnită mai ales la degetele de la picioare, însoţită uneori şi de dedublarea primelor metatarsiene. Polidactilia este simptomul care deosebeşte sindromul Carpenter de sindromul Apert (în care există asociate numai acrocefalia şi sindactilia).

Anomalii asociate inconstant :

— cardiovasculare, prezente în 50% din totalul de cazuri, fie sub forma unor comunicări interatriale cu şunt stînga-dreapta fie a unui canal arterial ;

— oculare, mergînd de la simpla diminuare a acuităţii vizuale, pînă la cecitate prin atrofie optică ;

La copiii mari, în cele mai multe cazuri se constată :

— întîrzierea dezvoltării psihice ;

— obezitate progresivă ;

— hipogenitalism, cu întîrzierea apariţiei caracterelor sexuale principale şi secundare.

Etiopatogenie. Sindromul Carpenter, ca o afecţiune plurimalformativă, are origine embriogenetică. Anomalia genetică se transmite după modul autosomal recesiv, printr-o

Tratament. Succesul tratamentului depinde de precocitatea lui ; sindromul Bywaters necesită terapie intensivă şi de urgenţă. Prima măsură terapeutică este de natură chirurgicală şi constă din degajarea rapidă şi eliminarea ţesuturilor distruse în urma zdrobirii, prin aponevrotomie, exereză sau chiar amputaţia segmentului respectiv. Insuficienţa renală acută se va corecta prin diureză osmotică, soluţii alcaline sau infiltraţii lombare cu soluţii de xilină sau procaină în concentraţie de 0,5%. În starea de şoc instalat, se vor administra soluţii macromoleculare în perfuzie şi se va face epuraţie extrarenală cu ajutorul rinichiului artificial. De cînd se aplică această ultimă măsură terapeutică, evoluţia bolii este mai bună, iar procentul letalităţii mult scăzut.

Bibliografie

1. BYWATERS E., BEALL D. D. — *Brit. Med. J.*, 1941, 1, 427.
2. IONESCU-AMZA G. (sub redacţia) — Vademecum terapeutic, Ed. medicală, Bucureşti, 1971, 913.
3. RUSSU GH. — Boli şi sindroame cu nume proprii, Ed. Junimea, Iaşi, 1976, vol. II, 248.

Carpenter

Sindromul descris de G. Carpenter în anul 1901, reprezintă un ansamblu plurimalformativ, care asociază în mod constant acrocefalia cu sindactilii şi polidactilie ; sindromul este cunoscut şi sub denumirea de *„acrocefalopolisindactilie"*.

Numărul cazurilor descrise în literatură nu depăşea cifra de 50 în anul 1977 ; se întîlneşte la copil, chiar şi la vîrsta de nou-născut.

Simptomatologie.

Acrocefalia, ca formă de dismorfie craniană, constă din conformaţia anormală a craniului, cu frunte înaltă, dreaptă şi craniostenoză. Deseori, masivul craniofacial mai prezintă şi alte anomalii : hipertelorism, boltă palatină ogivală, exoftalmie, fante palpebrale antimongoloide ; asimetrie facială.

Sindactilii variabile, localizate mai ales la mîini. Sutura degetelor se face pînă la baza unghiilor. Această anomalie se asociază şi cu implantarea neregulată a metacarpienelor şi metatarsienelor.

Polidactilia preaxială este întîlnită mai ales la degetele de la picioare, însoţită uneori şi de dedublarea primelor metatarsiene. Polidactilia este simptomul care deosebeşte sindromul Carpenter de sindromul Apert (în care există asociate numai acrocefalia şi sindactilia).

Anomalii asociate inconstant :

— cardiovasculare, prezente în 50% din totalul de cazuri, fie sub forma unor comunicări interatriale cu şunt stînga-dreapta fie a unui canal arterial ;

— oculare, mergînd de la simpla diminuare a acuităţii vizuale, pînă la cecitate prin atrofie optică ;

La copiii mari, în cele mai multe cazuri se constată :

— întîrzierea dezvoltării psihice ;

— obezitate progresivă ;

— hipogenitalism, cu întîrzierea apariţiei caracterelor sexuale principale şi secundare.

Etiopatogenie. Sindromul Carpenter, ca o afecţiune plurimalformativă, are origine embriogenetică. Anomalia genetică se transmite după modul autosomal recesiv, printr-o genă anormală, care perturbă dezvoltarea normală a embrionului între a 4-a şi a 6-a săptămînă de la concepţie, adică exact în perioada în care se diferenţiază şi se dezvoltă craniul şi extremităţile.

S-au descris şi cazuri familiale.

Evoluţia este progresivă şi prognosticul este sever, datorită acrocefaliei, care accentuează retardul mintal, făcînd din bolnavi nişte infirmi permanenţi.

Tratament. Nu există un tratament curativ eficient, dar poate exista unul preventiv. Sfatul genetic dat familiei, explicîndu-se faptul că există riscul ca unul din patru copii să fie anormal, poate determina părinţii ca, în cunoştinţă de cauză, să hotărască dacă vor avea sau nu descendenţi.

Bibliografie

1. CARPENTER G. — *Rep. Soc. Study Dis. Child.*, 1901, 1, 110.
2. KALOUSTIAN U., SINNO A., NASSAR S. — *Amer. J. Dis. Child.*, 1972, 124, 716.
3. MARINESCU-DUCA D., MAXIMILIAN C. — *Pediatria* (Bucureşti), 1975, 34, 1, 89.
4. PIUSSAN CH., VAN POPERIGHE M., GRUNBACH Y., AUDEBERT M., HELSEMANS C., RISBOURG B. — *Arch. Franç. Péd.*, 1977, 34, 9, 891.

Cavka

Sindromul descris de către Cavka şi definit de autor ca o *„melanoză difuză unilaterală"* se caracterizează printr-o anomalie de repartizare a pigmentului melanic, interesînd tegumentele şi ochii.

Simptomatologie

Melanoză cutanată, sub formă de multiple pete maronii negre, cu contur neregulat, diseminate reticular sau neuniform, pe tegumente şi localizate mai ales la o singură parte a corpului.

Melanoza oculară manifestată prin :

— hiperpigmentaţia irisului, mai frecvent unilateral decît bilateral, irisul devenind brun negricios, iar polul posterior al ochiului căpătînd culoarea neagră-cenuşie ;

— pigmentarea inelară peripapilară ;

— pigmentarea pleoapelor (atît superioară cît şi inferioară), de obicei unilateral şi omolateral cu melanoză cutanată.

Etiopatogenia este necunoscută. Anomaliile prezente nu necesită nici un tratament, fiind compatibile cu un regim de viaţă şi muncă normal, atît la copil cît şi la adult.

Bibliografie

1. FANCONI G., WALLGREN A. (sub redacţie) : Manual de pediatrie, Ediţia a VII-a (traducere), Ed. medicală, Bucureşti, 1965, 905, 939.
2. RAVAULT P. M. — Syndromes en ophtalmologie, Guide-Dictionnaire, Ed. Doin-Doren, Paris, 1970, 67.

Chediak — Higashi

Studiat şi descris în anul 1952 de către M. Chediak, completat apoi în anul 1954 de către Higashi, *„sindromul Chediak-Higashi"* cunoscut şi sub denumirea de *„sindrom hematologic familial"*, *„sindrom Beguiez-*

Cesar-Chediak-Higashi“, *„sindrom Steinbrinck-Beguiez-Cesar-Chediak-Higashi“*, *„anomalia granulațiilor Steinbrinck-Chediak“* sau *„sindromul granulațiilor gigante ale leucocitelor, Chediak-Higashi“* reprezintă o anomalie hematologică familială de natură enzimatică, asociată cu multe alte anomalii (oculare și cutanate) și cu susceptibilitate crescută la infecții.

Simptomatologie.

Manifestări oculare :

— iris transparent, pupile cu tentă roșiatică ;

— corio-retinită ; nistagmus ;

— diminuarea secreției lacrimale ; fotofobie.

Manifestări cutanate :

— hiperpigmentare cutanată neuniformă și asimetrică, pe trunchi, membre și față ; pete de albinism pe torace, gît, umeri.

Alte manifestări clinice asociate inconstant :

— adenopatii laterocervicale, axilare, inghinale ;

— hepatomegalie moderată ;

— splenomegalie importantă, cu splină de consistență crescută ;

— transpirație excesivă.

Examenul hematologic evidențiază neutropenie cu importante anomalii morfologice ale leucocitelor atît în sîngele periferic cît și în măduvă, acestea conținînd numeroase granulații azurofile mari, mergînd de la 2 pînă la 5 microni. Nucleii neutrofilelor prezintă anomalii de formă și picnoză. Leucocitele prezintă însă și anomalii funcționale, caracterizate prin deficit de chimiotactism și acțiune fagocitară redusă, responsabilă de infecțiile repetate pe care le prezintă acești bolnavi. În sîngele periferic se mai evidențiază și anemie moderată, normo- sau hipocromă.

Etiopatogenie. Sindromul Chediak-Higashi este datorat unei tulburări enzimatice, despre care însă nu se cunosc prea multe date. Ceea ce se știe astăzi exact este că anomalia are caracter ereditar și familial, transmiterea ei făcîndu-se după modul autosomal recesiv, interesînd în mod egal ambele sexe. Defectul enzimatic s-ar datora unei mutații care afectează o singură genă, cealaltă genă pereche fiind normală.

Existența unei singure gene normale este suficientă pentru a asigura o sinteză enzimatică suficientă ; sindromul hematologic familial nu apare decît la indivizii homozigoți, la care ambele gene sînt mutante. Raritatea acestei anomalii se explică prin extrem de rara posibilitate ca ambii părinți să fie heterozigoți ; aceasta este totuși posibilă, cu deosebire în cazuri de consanguinitate a părinților.

Anomaliile morfologice ale neutrofilelor și neutropenia importantă determină deficiența apărării nespecifice a organismului.

De dată recentă (Maier și colab., 1978) aduc noi precizări etiopatogenice asupra naturii anomaliilor hematologice din sindromul Chediak-Higashi. Autorii, cercetînd la microscopie optică granulocitele adulte și precursorii lor la bolnavi, constată prezența în citoplasmă a numeroși corpi Auer, sub forma unor bastonașe azurofile izolate sau grupate ; corpii Auer s-ar forma prin fuzionarea granulațiilor primare de natură lisosomală. Dar asemenea anomalii au fost întîlnite de autori la același bolnav, nu numai în polinucleare sau precursorii lor, ci și în monocite și limfocite. Ele traduc o anomalie biochimică unică, situată la nivelul membranei lisosomale, anomalie asemănătoare cu cea descrisă de mult și cunoscută ca patognomonică pentru leucoza mieloblastică acută. Autorii consideră starea anormală a morfologiei lisosomale descrise, ca fără a avea semnificaţia unui potenţial de malignizare crescut.

Evoluţie şi prognostic. Evoluţia este cronică dar cu sfîrşit letal, în general înainte de împlinirea vîrstei de 10 ani, prin infecţii supraadăugate (respiratorii, cutanate, meningoencefalice şi mai rar digestive) favorizate de scăderea capacităţii imunobiologice a elementelor figurate din sînge.

Tratament. Deşi apărarea imună a organismului este deficitară, administrarea gammaglobulinelor este insuficientă, deficitul imunologic fiind determinat în principal de prăbuşirea mecanismelor nespecifice ale apărării organismului. Singurul tratament eficient, deşi paleativ, constă din transfuzii repetate de masă leucocitară sau de sînge integral, dacă anemia este severă.

Bibliografie

1. CHEDIAK M. — *Rev. hémat. Paris,* 1952, 7, 362.
2. CAZAL P. — *J. Méd. Monpellier,* 1967, 12, 43.
3. LEIBER B., OLBRICH G. — Die klinischen Syndrome, Band I, Editura Urban şi Schwarzenberg, München-Berlin-Viena, 1965, 123.
4. RAVAULT P. M. — Syndromes en ophtalmologie, Guide-Dictionnaire, Ed. Doin-Doren,1970, 71.
5. MARTONI L., ROSITO P., MANCINI F., PAOLUCCI G. — *Minerva Pediat,* 1974, 26, 17, 911.
6. MAIER M., BURIOT D. — *Nouv. Presse méd.,* 1978, 7, 4, 286.
7. DRAGOMIRESCU T., MATEI I. — *Méd. internă* (Buc.), 1978, 30, 5, 393.

Cheek — Perry

În 1958 D. B. Cheek şi J. W. Perry descriu un sindrom de depleţie sodică urinară tranzitorie, rezistent la administrare exogenă de DOCA. Sindromul survine electiv în primele săptămîni de viaţă a copilului ; numărul de cazuri publicate este însă foarte mic (13 cazuri diagnosticate pînă în anul 1974) dovedind incidenţa extrem de redusă a acestui sindrom, cunoscut din literatură şi sub alte denumiri : *„pseudo-hipoadrenocorticism“, „pseudomineral corticism“, „pseudohipoaldosteronism“, „sindromul pierderii de sare, rezistent la corticosteron“.*

Simptomatologie. Din primele zile de viaţă apar la unii nou-născuţi, cu greutate normală la naştere şi evoluţie normală a sarcinii, semne acute de deshidratare prin vărsături frecvente şi scaune diareice. Bolnavii prezintă :

— semne de deshidratare : pliu cutanat persistent ; tegumente uscate dar cu limba normal umectată ;

— curbă ponderală staţionară sau chiar descendentă în unele cazuri ;

— panicul adipos redus ;

— anorexie (de la naştere) ;

— crize de cianoză ;

— somnolenţă, indiferenţă şi hipotonie generalizată ;

— poliurie moderată, în ciuda deshidratării.

Examenele de laborator pun în evidenţă modificări biologice secundare hipersecreţiei de aldosteron :

— eliminarea urinară crescută de clorură de sodiu, deşi există constant hiponatriemie (uneori este mascată de hemoconcentraţie) ;

— hiperkaliemie ;

— hipocloremie şi scăderea osmolarităţii plasmatice ;

— hiperaldosteronism plasmatic ;

— eliminare urinară crescută de tetrahidroaldosteron (mergînd de la 250 la 800 micrograme pe zi) ;

— azotemie moderată, însoţită de diminuarea clearance-ului creatininei endogene evidente numai în puseul acut de deshidratare ;

— scăderea capacităţii de concentrare urinară.

Etiopatogenie. Sindromul apare frecvent la nou-născuţi, rar la sugari şi excepţional după această vîrstă. Incidenţa este mai mare la copiii de sex masculin ; s-au descris şi cazuri familiale. Se bănuieşte natura genetică a acestei afecţiuni, deşi nu s-au adus dovezi suplimentare în acest sens.

Nici patogeneza nu este suficient lămurită. Se admite totuşi a fi vorba de un deficit de receptivitate a tubilor renali la aldosteron şi la mineralcorticoizi, ceea ce ar avea ca efect secundar imposibilitatea tubilor renali de a reţine sodiul, eliminat de altfel în exces.

Evoluţie. Deşi alura bolii la debut este dramatică, evoluţia ulterioară poate fi în multe cazuri favorabilă, sub tratament substitutiv, deşi anomalia metabolică persistă.

Uneori însă survine moartea rapidă prin colaps, deshidratare sau prin infecţii secundare severe.

Tratament. Odată recunoscut, sindromul poate beneficia de un tratament substitutiv cu clorură de sodiu, în doză de 3—6 g/zi, suplimentar aportului alimentar. Doza optimă va fi stabilită în funcţie de corectarea natriemiei şi kaliemiei, precum şi de eliminarea urinară de tetrahidroaldosteron.

După primul an de viaţă, cantitatea suplimentară de sare se va reduce la jumătate, iar după vîrsta de 4 ani se poate renunţa la aportul suplimentar, fiind suficientă clorura de sodiu din alimentaţia normală a copilului de vîrstă respectivă.

Bibliografie

1. **CHEEK D. B., PERRY J. W. — *Arch. Dis. Child.*, 1958, 33, 252.**
2. **POSTEL-VINAY M. C. — *Acta paediat. Scand.*, 1972, 61, 261.**
3. **BARTHE PH. — *Arch. Franç. Péd.*, 1974, 31, 10, 973.**
4. **ROYER P. — Nephrologie pédiatrique, Ed. Flammarion, Paris, 1975, 73.**
5. **GEORMĂNEANU M. — Patologie indusă prenatal, Ed. medicală, Bucureşti, 1978, 263.**

Chilaiditi

Descris în anul 1910 de către D. Chilaiditi, sindromul care-i poartă numele, este cunoscut şi sub denumirea de *„interpoziţie hepatodiafragmatică a colonului“*, *„hepatoptoză“* sau de *„deplasare subfrenică a colonului“* ; aceste denumiri desemnează o anomalie de poziţie a intestinului, care poate fi trecătoare sau permanentă.

Simptomatologie. În cele mai multe cazuri, descoperirea acestei anomalii este întîmplătoare. Diagnosticul se pune fie cu ocazia unor examene radiologice gastro-intestinale, făcute în cu totul alt scop, fie intraoperator, în situaţia în care bolnavul este supus unei intervenţii chirurgicale pe abdomen. Diagnosticul se pune mai frecvent la copil, prin faptul că în patologia infantilă examinările radiologice gastro-intestinale făcute pentru precizarea multor diagnostice sînt frecvente şi mai ales că, la această vîrstă, de multe ori, sînt suspectate diferite anomalii congenitale ale aparatului digestiv. Dar chiar şi la examenul radiologic, diagnosticul corect poate să scape, deoarece la copil majoritatea examenelor se fac în poziţie de decubit dorsal, în timp ce depistarea radiologică a anomaliei este posibilă numai la examinarea bolnavului în poziţie ortostatică, amănunt de care trebuie ţinut cont în practica curentă.

Alteori bolnavii acuză diferite suferinţe abdominale acute sau cronice cu caracter recidivant, simulînd de cele mai multe ori apendicita (nu rareori s-a intervenit chirurgical). La copilul mic, simptomatologia destul de discretă şi nespecifică aminteşte de „colicile abdominale“, atît de obişnuite la această vîrstă.

Simptomele prezentate uneori de copii, pe cî de şterse, pe atît de nespecifice, nu sînt suficiente spre a orienta medicul către un diagnostic.

Bolnavii prezintă de cele mai multe ori o simptomatologie nespecifică, realizînd aspectul unui abdomen „pseudochirurgical“ :

— senzaţie de „apăsare abdominală“ discretă şi intermitentă, mai accentuată în hipocondrul drept şi mai ales spre seară ; durerea este calmată de decubitul dorsal ;

— senzaţia subiectivă de „balonare“, mai ales în etajul superior al abdomenului, care cu timpul se transformă în durere abdominală ;

— hipersonoritate în hipocondrul drept, în locul matităţii hepatice, pusă în evidenţă printr-o percuţie blîndă ; constatarea zonei de hipersonoritate nu trebuie confundată cu pneumoperitoneul, deoarece în acest caz aerul se dispune sub forma unei semilune subdiafragmatice şi indică uneori existenţa unei perforaţii intestinale ;

— vărsături sau numai senzaţie intermitentă de vomă ;

— constipaţie, rareori chiar diaree ;

— anorexie ;

— durere toracică (la baza hemitoracelui drept) cu iradiere în omoplatul omolateral, însoţită uneori şi de dispnee şi tuse ; după scaun sau numai după simpla eliminare de gaze, atît durerile abdominale cît şi cele toracice diminuează sau chiar dispar ;

— ficatul este coborît şi împins mult spre dreapta ;

— meteorism abdominal difuz.

Examene radiologice. Simptomatologia atît de discretă nu permite orientarea către un anumit diagnostic şi din acest motiv investigaţiile radiologice sînt absolut necesare. În cele mai multe cazuri, radioscopia baritată intestinală (mai ales de profil) precum şi irigoscopia pun în evidenţă o anomalie de poziţie a intestinului, manifestată prin interpoziţia flexurii colice drepte între ficat şi diafragm, sub forma unor imagini aerice boselate, datorate haustraţiilor colice, cu deplasarea unghiului colic, uneori chiar şi a unor segmente ale intestinului subţire, deasupra bolţii hepatice. Există o varietate posterioară — rară — şi una anterioară, mai frecventă. Cînd apar complicaţii (ocluzia intestinală), apar şi imaginile hidro-aerice.

Radiografia de profil precizează poziţia anterioară sau posterioară a colonului.

Pneumoperitoneul — tehnică rar utilizată în scop diagnostic — permite vizualizarea poziţiei înalte a cupolei diafragmatice drepte :

Anatomie patologică. Din punct de vedere anatomic, interpoziţia colică poate fi :

1. anterioară, cînd colonul se angajează în fundul de sac peritoneal anterior, între ligamentul falciform şi ligamentul triangular drept ;

2. posterioară, atunci cînd colonul se află situat într-o lojă formată între ficat, dorsal, şi diafragm şi pilierii săi, în faţă.

De obicei segmentul de colon interpus este cel drept. Rareori este cel transvers şi excepţional cel stîng ; sînt însă şi cazuri unice, este adevărat, de interpoziţie chiar a sigmoidului sau ileonului.

Interpoziţia colică interesează 4 organe de vecinătate: ficat, diafragm, colon şi peritoneu; fiecare din acestea, printr-o serie de particularităţi anatomice, poate favoriza şi declanşa apariţia sindromului Chilaiditi şi anume:

— hipertrofia de lob hepatic drept (de origine congenitală);

— hiperlaxitatea ligamentelor hepatice, permiţîndu-i acestuia un joc lejer în loja sa;

— atracţia ficatului în jos printr-un proces scleroinflamator al micului epiploon (în cadrul ulcerului piloric sau al afecţiunilor vezicii biliare);

— eventraţia diafragmatică;

— cupola diafragmatică dreaptă, exagerat de subţire;

— leziunea nervului frenic drept — de natură traumatică, toxică sau infecţioasă — care permite ascensiunea cupolei diafragmatice;

— modificarea presiunii intratoracice cu atragerea diafragmului, realizată printr-o bridă pleuro-pulmonară sau printr-o rezecţie pulmonară;

— dolico- sau megacolon, adesea antrenat şi el în interpoziţie retrohepatică;

— alungirea sau dilatarea localizată a unghiului colic drept, creîndu-se o bulă retrohepatică între două zone spastice ale colonului;

— peritonizarea ficatului, de natură congenitală, cu mărirea exagerată a fundurilor de sac interhepatodiafragmatice, anterior şi posterior.

În unele cazuri, intrepoziţia colonului este asociată cu anomalii histopatologice ale altor organe: agenezia lobului stîng al ficatului; distopie renală; hidronefroză.

Dacă diagnosticul pozitiv este uşor de realizat printr-un examen sistematic clinico-radiologic, *diagnosticul diferenţial* nu este totdeauna uşor. În special la copil, trebuie făcut diagnosticul diferenţial cu pneumoperitoneul prin perforaţie (în care starea generală este alterată, apar semne abdominale acute), cu hernia diafragmatică (în care tulburările respective sînt nu numai severe dar şi permanente) cu pneumotoraxul sau cu abcesul subfrenic, abcesul hepatic şi cu ocluzia intestinală (care poate surveni însă şi ca o complicaţie a bolii).

Etiopatogenie. În cele mai multe cazuri, mai ales la copil, interpoziţia hepatodiafragmatică a colonului este o anomalie congenitală, datorită unor defecte anatomice.

În alte cazuri, prezenţa acestei anomalii este consecinţa unor tulburări funcţionale survenite în fiziologia diafragmului, determinate, fie de paralizii ale acestuia, fie de creşterea presiunii intraabdominale.

Interpoziţia colonului determină distensia gazoasă a unei porţiuni a sa, modificînd prin aceasta raportul de vecinătate dintre ficat şi diafragm, favorizată însă şi de o dispoziţie anatomică particulară a unor organe din jur. La început interpoziţia este tranzitorie, dar se permanentizează, odată cu formarea de aderenţe între ficat şi diafragm.

Durerile pe care le resimte bolnavul, de obicei la deplasarea ficatului, sînt explicate prin compresiunea venei cave superioare sau a sistemului port.

Fără a se cunoaşte vreo explicaţie, s-a constatat că majoritatea cazurilor de sindrom Chilaiditi apar la adulţi şi copii de sex feminin.

Evoluţia şi **prognosticul** bolii sînt în general benigne. Vindecarea poate surveni spontan în multe cazuri, pe măsură ce copilul înaintează în vîrstă.

În alte cazuri evoluţia este cronică. Există totuşi riscul apariţiei unui abdomen acut chirurgical prin volvulus colic sau printr-o încarcerare ireductibilă a porţiunii de colon interpus, ambele manifestate ca o ocluzie intestinală.

Tratament.

Tratamentul medical este indicat tuturor cazurilor în care interpoziţia colonului este bine suportată de bolnav. Dacă apariţia acestui sindrom este consecinţa unor tulburări funcţionale, se va urmări numai înlăturarea cauzelor medicale care le-au putut determina, prin mecanisme diferite. Bolnavii vor primi o alimentaţie dietetică îndelungată, bazată pe reducerea consumului de alimente ce fermentează în intestin şi sărace în reziduuri celulozice. Mesele vor fi mai frecvente, iar conţinutul lor mai redus. La nevoie se pot administra laxative. Portul centurii abdominale poate ameliora mult suferinţa bolnavului.

Tratamentul chirurgical este rezervat tuturor cazurilor în care interpoziţia colonului a devenit permanentă, greu suportată de bolnavi sau în cazul apariţiei de complicaţii. Pe cale chirurgicală se urmăreşte :

— reducerea interpoziţiei prin secţionarea multiplelor aderenţe formate ;

— scurtarea lungimii excesive a colonului şi reducerea mobilităţii sale, printr-o pexie sau o hemicolectomie dreaptă.

În cazul complicaţiilor acute, tratamentul chirurgical este cel comun unui abdomen acut chirurgical.

Bibliografie

1. CHILAIDITI D. — *Fortchr. Rö. Strahl.*, 1910, 16, 173.
2. GOODWIN E. — *Ann. int. Med.*, 1966, 65, 160.
3. VIDICAN M. — *Radiologia*, 1974, 13, 5, 405.
4. VANNIER J., AUPOIX J. — *Concours Médical*, 1975, 95, 1 958.
5. FAURE C., MONTAQUE PH. J. — — *Arch. Franç. Péd.*, 1977, 34, 2, 193
6. GILLOT F., QUEZDE J., SELLAH A. — *Arch. Franç. Péd.*, 1977, 34, 3, 248.

Christ — Siemens

În anul 1929, Christ şi Siemens descriu sindromul care le poartă numele, cunoscut însă şi sub denumirea de *„polidisplazie anhidrotică ectodermică“* sau de *„sindrom Weech“*, apărut la copil ca o asociaţie plurimalformativă de origine ectodermică.

Simptomatologie.

— atrofie sau hipoplazie cutanată congenitală ; pielea este netedă, lucioasă, foarte fragilă la frecare sau lovire ;

— hipotricoza pielii capului, sprîncenelor şi axilelor ; genele pot lipsi sau dacă există sînt rare, uşor friabile ;

— anomalii dentare : malformaţii de formă a dinţilor (în cele mai multe cazuri, dinţii avînd formă conică) ; absenţa unora sau a altor grupe de dinţi, dar niciodată lipsa caninilor ;

— anomalii oculare, în ordinea frecvenţei semnalîndu-se : cataractă ; miopie ; fluidificarea corpului vitros; keratite filamentoase prin hiposecreţie lacrimală ; anizocorie ;

— anomalii ale masivului facial : deformări ale maxilarelor ; frunte proeminentă ; nas în „şa“ ; buze mari ; bărbie ascuţită ; hipoplazia sinusurilor feţei.

— anomalii glandulare : hipodezvoltarea glandelor sebacee şi mucoase, favorizarea apariţiei frecvente de conjunctivite, rinite şi faringite atrofice. Glandele sudoripare lipsesc sau sînt reduse ca număr, motiv pentru care bolnavii nu transpiră niciodată, indiferent de condiţiile de mediu climatic în care trăiesc.

Inconstant se pot asocia :

— surditate, însoţită la copilul mic de mutitate ;

— întîrziere psihică, mergînd uneori pînă la oligofrenie ;

— distrofii unghiale ;

— sin- sau oligodactilie ;

— hipogonadism primar.

Anatomie patologică. Leziunea caracteristică se evidenţiază prin biopsia cutanată şi constă din absenţa sau reducerea numerică a glandelor sudoripare şi hipodezvoltarea glandelor sebacee.

Etiopatogenie. Etiologia este necunoscută. Modul de transmitere este şi el încă mult discutat, deşi se pare că transmiterea ereditară se face după modul autosomal recesiv.

Polidisplazia ectodermică, care apare şi se exteriorizează mai ales la sugar, se datorează ageneziei generalizate a glandelor sudoripare, a cărei consecinţă este absenţa procesului de sudoraţie, fragilitatea crescută a tegumentelor şi, foarte frecvent, instalarea şocului termic la sugari.

Tratament. Nu există o terapie eficientă, singurele măsuri terapeutice indicate fiind combaterea suprainfecţiilor cutanate prin antibioterapie locală şi generală.

Bibliografie

1. **FANCONI G., WALLGREN A. (sub redacţia) — Manual de pediatrie, ediţia a VII-a (traducere), Ed. medicală, Bucureşti, 1965, 644.**
2. **RAVAULT P. M. — Syndromes en ophtalmologie, Guide-Dictionnaire, Ed. Doin-Doren, Paris, 1970, 72.**
3. **VULCAN P. — Semne şi simptome cutanate în patologia generală, Ed. medicală, Bucureşti, 1972, 49.**
4. **BRUNELLI B., PISTOLESI S., CAMPOLO G. — *Minerva Pediat.*, 1978, 30, 20, 161.**

Cockayne

Descris în anul 1936 de E. A. Cockayne, sindromul este întîlnit în literatura medicală fie sub numele de *„sindrom Cockayne“* fie de *„nanism progeroid“* şi este caracterizat clinic de asocierea nanismului cu retinită pigmentară şi surditate.

Simptomatologie. Deşi sindromul devine manifest uneori chiar la sugari, simptomatologia clinică apare în majoritatea cazurilor abia după vîrsta de 2 ani. Sugarul şi copilul mic se dezvoltă normal atît din punct de vedere pondero-statural cît şi psiho-motor, pînă către sfîrşitul celui de al II-lea an de viaţă. Apar apoi simptome obiective care se accentuează cu vîrsta şi care interesează, atît din punct de vedere organic cît şi funcţional, mai multe aparate şi organe.

Tulburări morfologice :

— *Nanism,* sesizat în general la vîrsta de 2 ani şi devenit evident la vîrsta de 3 ani ; apare la copiii cu o bună dezvoltare pondero-staturală pînă în acel moment. Este vorba de un nanism disarmonic, care se accentuează cu trecerea anilor (de fapt, pe măsura avansării în vîrstă, disproporţia dintre dezvoltarea pondero-staturală reală şi cea ideală se evidenţiază tot mai mult) ;

— mîini şi picioare disproporţionat de mari ;

— diminuarea ţesutului adipos subcutanat, copilul prezentînd aspect „de bătrîn“ ; la faciesul îmbătrînit precoce mai contribuie, pe lîngă modificările părţilor moi, şi alte anomalii ale masivului cranio-facial ;

— microcefalie ;

— prognatism ;

— urechi exagerat de mari şi uneori vicios implantate ;

— anomalii scheletice minore şi inconstante.

Tulburările neuro-psihice reprezintă, în general, consecinţa anomaliilor morfologice (microcefalia) şi a altor factori etiopatogenici încă necunoscuţi :

— oligofrenie progresivă ;

— ataxie cu tremor intenţional ;

— hipertonie musculară la membrele inferioare, cu tulburări de mers consecutive acesteia.

Tulburări auditive :

surditate ; este congenitală sau dacă se instalează precoce (în primul an de viaţă) este însoţită de mutitate ; surditatea instalată este probabil de tip labirintic, evoluează progresiv şi devine completă la cîţiva ani.

Tulburări oculare :

— degenerescenţă pigmentară retiniană, rareori unilaterală, de obicei bilaterală ; caracteristica acesteia o constituie repartizarea neuniformă a pigmentului retinian, realizînd aspectul de „sare şi piper" ;

— atrofie optică progresivă, ducînd la diminuarea vederii şi cu timpul la cecitate.

Etiopatogenie. Etiologia nu este cunoscută. Sindromul este rar întîlnit, dar şi mai rar diagnosticat. În multe din cazurile diagnosticate s-a demonstrat caracterul familial, mai mulţi membri ai aceleiaşi familii prezentînd tabloul clinic complet al sindomului sau numai unele din simptomele acestuia.

Transmiterea este ereditară, probabil după modul autosomal recesiv.

Tratament. Nu există în prezent un tratament specific şi eficace.

Bibliografie

1. COKAYNE E. A. — *Arch. Dis. Child.*, 1936, 11, 1.
2. MAC DONALD W. B., FITCH K. D., LEWIS J. C. — Cockayne's syndrome, *J. Pediatrics*, 1960, 25, 997.
3. LIBERMAN J. şi colab. — *Amer. J. Ophtal.*, 1961, 52, 116.
4. PĂUNESCU C., UDRESCU ST. — *Oftalmologia*, 1973, 17, 1, 33.
5. LANZI G., CALLIGARO A., DANESINO C., BURGIO R. F., VERRI P. — *Minerva Pediat.*, 1976, 28, 26, 1 597.
6. GEORMĂNEANU M. — Patologie indusă prenatal — Ed. Medicală, Bucureşti, 1978, 613.

Cogan

Descris în anul 1945, sindromul Cogan se defineşte ca o asociere între keratita interstiţială profundă, nesifilitică şi atingerea cohleo-vestibulară.

Simptomatologie

Tulburări oculare. Keratita interstiţială profundă de tip granulos, este leziunea oculară constant prezentă între manifestările clinice ale acestui sindrom. Este de obicei bilaterală ; interesează jumătatea profundă a parenchimului corneean şi este însoţită totdeauna de apariţia unui infiltrat corneean cu caracter mucos. Odată apărută, keratita evoluează trenant, dar cu alternarea puseurilor evolutive, cu perioade de remisiune. Funcţia vizuală este în general uşor compromisă la începutul evoluţiei bolii ; cu trecerea timpului, acuitatea vizuală diminuează mult, dar nu duce niciodată la cecitate definitivă. Se mai constată dureri oculare bilaterale, spontane şi mai ales la mobilizarea bruscă a globilor oculari.

Tulburări labirintice şi cohleare. Aceste tulburări sînt semnificative, intense şi net diferite de cele din sifilisul congenital :

— vertij de tip Ménière, însoţit de semne obiective de atingere labirintică (greţuri, vărsături, nistagmus);

— hipoacuzie, de obicei bilaterală mergînd pînă la surditate totală prin afectarea urechii interne.

Etiopatogenie. În etiologia acestui sindrom sînt încriminate, pe de o parte unele infecţii virotice, iar pe de altă parte, unele maladii de sistem (periarterita nodoasă, maladia Buerger, limfogranulomatoza malignă etc.). La copil, sindromul Cogan apare, mai ales, ca o complicaţie sau ca un accident terapeutic în cadrul unei intoxicaţii medicamentoase; mai multe cazuri la copil au fost înregistrate în timpul tratamentului oxiurazei cu acid ftalic sintetic (preparatul denumit Whipoid).

Ca rezultat al intoxicaţiei medicamentoase, sindromul Cogan poate apărea la orice vîrstă, dar cele mai multe cazuri apar la copilul mare şi adultul tînăr, cu predilecţie pentru sexul masculin.

Evoluţia este progresivă, uneori cu perioade de remisiuni şi recidive, în final ducînd la instalarea surdităţii totale.

Prognosticul este sever, determinat mai ales de prezenţa surdităţii totale, ireversibile şi a diminuării acuităţii vizuale.

Tratament. Nu există tratament specific.

Bibliografie

1. COGAN D. G. — *Arch. Ophth.*, 1945, 33, 144.
2. LEIBER D., OLBRICH G. — Die klinischen Syndrome. Band I, Ed. Urban şi Schwarzenberg, München-Berlin-Viena, 1966, 134.
3. FEIGHIN M. (sub redacţie) — Lexicon de simptome şi sindroame (traducere), Ed. medicală, Bucureşti, 1967, 52.

Cohen

În 1973 M. M. Cohen descrie la 3 copii (doi din ei fiind fraţi) un nou sindrom clinic, constînd din asocierea constantă a obezităţii, hipotoniei, anomaliilor cranio-faciale cu anomalii ale membrelor şi întîrziere psihică.

Mai tîrziu, în 1976, D. W. Smith, reluînd şi reanalizînd cazurile descrise de Cohen dar la care a colaborat şi el, a ajuns la concluzia că ceea ce au descris iniţial, este o entitate clinică distinctă şi pe care din respect şi consideraţie pentru autorul principal al cercetării l-a denumit *„sindrom Cohen“*.

Descrierea celor 3 cazuri a rămas unică pînă în anul 1978, cînd Carey C. J. şi colab. au comunicat alte 4 cazuri şi au amintit că mai există 8 cazuri diagnosticate, dar nepublicate încă. În total, în 1978, erau 7 cazuri publicate din totalul de 15 cazuri diagnosticate, numărul extrem de mic dovedind incidenţa foarte redusă a sindromului, în patologia copilului.

Simptomatologie. Încă de la naştere sînt evidente unele simptome, altele apărînd în primii ani de viaţă.

Anomalii craniofaciale, conferind bolnavului un facies caracteristic : microcefalie ; planşeu nazal înalt ; fante palpebrale oblice, orientate în jos ; hipoplazie maxilară şi mandibulară ; gură întredeschisă, lăsînd să se întrevadă incisivii mediani proeminenţi ; boltă palatină ogivală.

Anomalii oculare : strabism, colobomă iriană şi retiniană, microftalmie, miopie.

Obezitate, interesînd trunchiul şi membrele ; depunerea stratului adipos este uniformă, lentă şi progresivă (apare net evidentă după vîrsta de 5 ani).

Hipotonie generalizată şi hiperextensibilitatea membrelor, evidentă chiar de la naştere, accentuată la vîrsta la care copilul ar trebui să stea în şezut, să se ridice şi să meargă. După cîţiva ani de evoluţie, hipotonia diminuează şi este evidenţiată numai printr-un examen sistematic al aparatului osteo-muscular.

Anomalii ale membrelor : palmele sînt înguste ; degetele de la mîini sînt subţiri şi boante ; sindactilie, interesînd fie 2, fie 3 degete (foarte rar) ; „cubitus valgus“ ; „genu valgum“ ;

Întîrziere psihică, de obicei moderată.

Anomalii asociate inconstant :

— întîrzierea pubertăţii, cu sau fără anomalii ale organelor genitale. Semnele pubertare nu au apărut la bolnavii de sex masculin, nici la 15 şi nici la 20 de ani (singurul caz investigat complet hormonal a prezentat şi valori reduse de gonadotrofine) ;

— scolioză ; lordoză.

Prin unele din simptomele sale (obezitate, cu sau fără anomalii genitale, întîrziere mintală) sindromul Cohen se aseamănă cu sindromul Lawrence-Moon-Bidl şi cu sindromul Prader-Willi, dar lipsa anomaliilor cranio-faciale, ale membrelor şi evoluţia în timp a obezităţii în aceste din urmă sindroame, le deosebeşte de primul.

Prin anomaliile cranio-faciale se apropie de sindromul Rubinstein-Taybi ; acesta din urmă însă nu se însoţeşte de anomalii ale membrelor şi de prognatismul exagerat al incisivilor centrali, ca în sindromul Cohen.

Etiopatogenia nu este elucidată. Faptul că în aceeaşi familie s-au descris cîte două cazuri, sugerează caracterul familial al bolii, transmiterea făcîndu-se după modul autosomal recesiv, cu variabilitate sigură a efectelor genelor recesive ; pentru aceasta ar pleda intensitatea variabilă a deficitului psihic sau chiar absenţa întîrzierii psihice la bolnavii din aceeaşi fratrie.

Evoluţia şi prognosticul sînt bune. Anomaliile existente, deşi au caracter lent progresiv, nu împiedică desfăşurarea unei vieţi cvasinormale. Bolnaviii, avînd deficit intelectual, de cele mai multe ori minor, sînt educabili prin mijloace organizate (şcoli ajutătoare, grădiniţe diferenţiate).

Tratament specific eficient nu există.

Bibliografie

1. COHEN M. M., SMITH D. W., GRAHAM C. B., LAMPERT K. J. — *J. Pediat.*, 1973, 83, 280.
2. SMITH D. W. — Recongnizable patterns of human malformation, Ed. Saunders, Ediţia a II-a, 1976.
3. CAREY C. J., HALL D. B. — *J. Pediat.*, 1978, 93, 2, 239.

Conn

Sindromul clinico-biologic pe care-l descrie W. J. Conn în anul 1955, asociază, în mod constant, hipertensiunea arterială cu pierderea renală importantă de potasiu, determinate de secreţia excesivă a aldosteronului de către corticala glandelor suprarenale. *Sindromul Conn* apare în literatură şi sub alte sinonimii : „*hiperaldosteronism primar*“, „*aldosteronism pri-*

mar Conn-Louis" sau *„nefrita cu pierdere de potasiu"*.

Simptomatologie.

— *Hipertensiune arterială* precoce în constant însoţită de cefalee frontală sau fronto-parietală.

— Polidipsie.

— Poliurie.

— *Astenie.* Pe fondul asteniei musculare, apar crize periodice paretice sau paralitice, predominînd la membrele inferioare şi parestezii, localizate la diverse grupe musculare. Ulterior apar crize tetaniforme sau spastice, iar într-un stadiu şi mai avansat se instalează paralizii permanente, de tip flasc.

— *Edeme,* localizate mai ales la extremităţi.

Examenul electrocardiografic evidenţiază semne de hipokaliemie (alungirea intervalului Q-T ; aplatizarea undei T).

Examenul electromiografic evidenţiază modificări care traduc o hiperexcitabilitate musculară.

Examenele biochimice dau rezultate concludente şi semnificative, dovedind modificările severe care apar sub influenţa excesului de aldosteron, în echilibrul hidro-electrolitic şi acido-bazic al organismului. Se constată :

— hipokaliemie importantă (totdeauna sub 160 mg/litru sau sub 4,1 mEq/litru), ca manifestare biochimică constantă şi caracteristică ; natriemie moderat crescută ;

— alcaloză metabolică ;

— urini alcaline, cu densitate mică ;

— eliminare urinară crescută de aldosteron şi de potasiu ;

— albuminurie.

Etiopatogenie. Apariţia sindromului Conn este determinată fie de existenţa unui adenom corticosuprarenal sau a unei tumori maligne a corticosuprarenalei (mai ales la adult), fie a unei hiperplazii (mai ales la copil) cu proliferarea predominantă a zonei fasciculate a corticalei glandei suprarenale, unde este sediul producţiei de aldosteron. Şi într-un caz şi în altul, rezultă o secreţie excesivă de aldosteron ; atît simptomatologia clinică cît şi modificările biochimice şi bioelectrice sînt consecinţa hiperaldosteronismului primar. Excesul de aldosteron acţionează asupra porţiunii distale a tubilor renali, determinînd creşterea resorbţiei ionului de sodiu, în schimbul ionului de potasiu şi respectiv de apă ; consecutiv acestor modificări se instalează o stare de alcaloză hipokaliemică cu hipernatriemie, răspunzătoare de apariţia cefaleei, a hipertensiunii arteriale, asteniei musculare, parezelor şi paraliziilor periodice, crizelor tetaniforme, modificărilor E.C.G. şi a instalării izostenuriei cu poliurie.

Evoluţia şi **prognosticul** sînt favorabile, în măsura în care se înlătură cauza care a determinat instalarea hiperaldosteronismului. Fără tratament adecvat, modificările E.K.G. şi paraliziile musculare devin permanente iar dezordinea metabolică devine ireparabilă, prin închiderea unor cercuri vicioase, cu consecinţe vitale pentru cele mai multe funcţii ale organismului.

Tratament. În ansamblul său, tratamentul urmăreşte să înlăture cauza (tumoarea sau hiperplazia glandelor suprarenale) şi să corecteze consecinţele acestora asupra organismului ; după îndepărtarea cauzei, toate tulburările sînt reversibile.

Tratamentul chirurgical, indicat în cazul adenomului sau a tumorilor de altă etiologie, dă în cele mai multe cazuri rezultate bune ; insuccesele acestei terapeutici se datorează fie bilateralităţii adenomului, fie existenţei leziunilor vasculo-renale avansate. Postoperator, în mod spectacular, tensiunea arterială revine la normal iar kaliemia creşte, atingînd rapid valori normale. Totuşi, în unele cazuri, apar manifestări ce traduc insuficienţa corticosuprarenală şi care impun terapia de substituţie cu hormoni corticosteroizi, pentru mult timp. Alteori apare chiar o stare de hipoaldosteronism, tradusă clinic prin scăderea debitului circulator renal, instalarea insuficienţei renale şi creşterea considerabilă a kaliemiei.

Tratamentul medicamentos, indicat în cazul hiperplaziei corticalei suprarenale, constă din administrarea antagoniştilor aldosteronului. Astfel, se administrează aldactonă A, în doză de 50—100 mg, de 3—4 ori pe zi, oral, pînă se obţine o scădere considerabilă a potasiului şi creşterea corespunzătoare a sodiului urinar.

Modificările electrocardiografice se corectează, fie prin administrarea de aldactonă, fie prin administrare de potasiu (clorură de potasiu 1—1,5 g/zi, pe cale orală).

Bibliografie

1. CONN J. W. — *J. Laborat. Clin. Med. (S. Louis)*, 1955, 40, 661.
2. FANCONI G., WALLGREN A. (sub redacţie) — Manual de pediatrie. Ediţia a VII-a (traducere). Ed. medicală, Bucureşti, 1965, p. 165, 335, 339.
3. SIEGENTHALER W., MOHRING J., WEIDMANN P. — *Dtsch. med. Wschr.*, 1967, 35, 1 569.
4. IORDĂNESCU GH., GHEORGHIU C. — *Viaţa med.*, 1970, 10, 471.
5. IONESCU-AMZA G. (sub redacţie) — Vademecum terapeutic, Ed. medicală, Bucureşti, 1971, 58.

Conradi — Hünermann

Sindromul descris în anul 1914 de E. Conradi şi ulterior, în 1931, de C. Hünermann, reprezintă o asociere de anomalii congenitale osoase, oculare şi viscerale. Deşi în cele mai multe publicaţii sindromul poartă numele celor doi autori, mai apare însă şi sub alte denumiri : *„condrodistrofia calcifiantă congenitală“*, *„condrodistrofia calcară“*, *„condrodistrofia punctată“*, *„displazia epifizelor punctate“*.

Simptomatologie.

Micromelie, observată şi la o inspecţie sumară, dar precizată prin măsurarea membrelor ; toate cele patru membre sînt scurte, dînd aspectul de nanism, deşi trunchiul are dimensiuni normale vîrstei. În aproximativ 1/5 din cazuri, extremităţile au însă dimensiuni normale şi din această cauză multe cazuri nu sînt diagnosticate corect. De multe ori oasele lungi sînt încurbate.

Anomalii articulare : poziţii vicioase ale membrelor în articulaţii (de obicei în flexie permanentă) cu limitarea mişcărilor pasive.

Anomalii osoase : hipoplazia mandibulei, hipertelorism, boltă palatină ogivală ; oxicefalie sau/şi microcefalie sau din contră hidrocefalie ; sinsau polidactilie ; picior varus sau valgus ; cifoscolioză determinată de prezenţa vertebrelor deformate (cuneiforme, hemivertebre).

Anomalii oculare. Constant prezentă, evidentă chiar de la naştere, este cataracta congenitală bilaterală, rareori numai centrală, de cele mai multe ori, fiind totală.

Anomalii cutanate şi ale fanerelor, manifestate variat : tegumente aspre, rugoase ; ihtioză ; eritrodermie descuamativă ; hiperlaxitate cutanată ; păr uscat ; unghii friabile.

Anomalii viscerale — asociate inconstant — localizate mai ales la cord, sub forma comunicării interatriale, interventriculare sau a persistenţei canalului arterial. În mod excepţional se pot asocia anomalii renale sau hepatice.

Debilitate generală. Sugarii eutrofici devin în cîteva luni distrofici, iar creşterea şi dezvoltarea lor ulterioară este mult încetinită ; împreună cu micromelia, debilitatea determină nanismul copilului.

Întîrzierea dezvoltării psihomotorii, de diverse grade, de la simpla întîrziere psihică la arieraţia mentală adevărată, este întîlnită mai ales la copiii care prezintă şi anomalii oculare severe (cataractă congenitală totală).

Examenul radiologic şi histopatologic al sistemului osos evidenţiază modificări importante, constînd din apariţia de numeroase calcificări epifizare (aspect patognomonic), afectînd numai oasele cu osificare encondrală. Ele sînt localizate mai ales la nivelul epifizelor femurale, humerale, carpului, tarsului, tibiei, peroneului, cubitusului, radiusului şi coloanei vertebrale. În structura osului apar în mod caracteristic numeroase puncte dense, rotunde, de mărimea unui cap de „ac cu gămălie“ sau a unor alice de vînătoare, situate neregulat în epifizele cartilaginoase (aspect radiologic de „epifize punctate“, de unde vine şi denumirea sindromului). Calcificarea epifizară respectă oasele craniului şi ale feţei. Încă de la naştere, radiografia osoasă arată calcificări vizibile în apropierea articulaţiilor sau pe vertebre ; ele sînt responsabile de dezordinele ulterioare în dezvoltarea epifizelor şi corpurilor vertebrale. În epifiză apar insule de condrocite, de diverse dimensiuni, unice sau fuzionate, separate între ele prin benzi largi de matrice. Atît condrocitele cît şi matricea suferă o degenerescenţă mucoidă bazofilă, formînd chisturi, zone hemoragice intercalate, infiltraţie inflamatorie, calcificări şi osificări.

În acelaşi timp încep să se formeze noduli în mai multe regiuni cartilaginoase epifizare, condrocitele avînd adesea mici incluziuni, alături de foliculi de degenerescenţă mucoidă, cu calcificări şi canale vasculare. Nu lipsesc nici semnele de distrofie osoasă, mai frecvente la nivelul oaselor lungi. Diafizele humerale şi femurale sînt încurbate iar metafizele lărgite, cu aspect neregulat, dantelat şi cu spiculi laterali.

Examenele de laborator nu aduc nimic deosebit, modificările întîlnite fiind inconstante şi nespecifice (exemplu : calcemia, fosfatemia).

Etiopatogenie. Etiologia nu este precizată ; părerile cercetătorilor oscilează între natura ereditară a anomaliilor şi existenţa unei embriopatii. În favoarea naturii ereditare a sindromului pledează unele argumente logice : consanguinitatea părinţilor şi caracterul familial în multe din cazurile descrise la copii ; transmiterea ereditară după modul autosomal recesiv, dovedită în cîteva cazuri.

Manifestarea clinică a sindromului devine evidentă în primele luni de viaţă (93% din cazurile descrise au fost întîlnite la sugari) iar frecvenţa sa este destul de redusă, variind în jurul valorii de 1/500 000 de născuţi vii ; afectează în mod egal ambele sexe.

În explicarea mecanismului patogenic, se admite astăzi ipoteza după care calcificările epifizare ar constitui leziunea primitivă, ceea ce pledează în favoarea unui proces de calcinoză primitivă.

Evoluţia şi prognosticul sînt în general nefavorabile. Cei mai mulţi copii mor în primul an de viaţă prin infecţii supraadăugate sau datorită cardiopatiei congenitale, existentă în multe cazuri. În cazurile cu evoluţie favorabilă, calcificările epifizare dispar complet în primii 4 ani de viaţă, printr-o resorbţie lentă, dar lasă de regulă diminuarea densităţii osoase. După vindecare bolnavii rămîn cu infirmităţi fizice : nanism, scurtarea unuia sau a mai multor membre, cifoscolioză, „genu valgum“, cataractă bilaterală.

Tratament. Nu există un tratament eficient. Valoarea sfatului genetic este relativă; totuşi, împiedicarea consanguinităţii ar putea diminua numărul copiilor afectaţi de această anomalie.

Bibliografie

1. CONRADI E. — *Jb. Kinderhk.*, 1914, 80, 86.
2. COHEN-SOLAL J., FAURE CL., SARUT S., LAUBRY P., MORENO J. L., LEJEUNE CL., MANDE R. — *Ann. Pédiat.*, 1968, 15, 697.
3. TAVERRNE I. — *Acta Paediat. Belgica*, 1970, 24, 2, 139.
4. SHEFFIELD J., DANKS M., MAYNS V., HUTCHINSON A. — *J. Pediat.*, 1976, 89, 6, 910.
5. MALARANO O., GABRIELLI O., COLISTI L., CIPPA G. — *Minerva Pediat.*, 1976, 28, 38, 2 289.
6. STĂNESCU V., STĂNESCU R., MAROTEAUX P. — *Arch. Franç. Péd.*, 1977, 34, suppl. 1, 38.

Cronkhité — Canada

Sindromul descris în anul 1955 de Cronkhité-Canada se caracterizează clinic prin asocierea leziunilor cutanate cu polipoza difuză a tubului digestiv.

Simptomatologie

Manifestări digestive. Deşi cele mai importante modificări anatomopatologice sînt prezente la nivelul tubului digestiv, simptomatologia digestivă este foarte săracă şi discretă, singurul simptom constînd din prezenţa hemoragiilor oculte digestive şi numai rareori hemoragii acute, bine exprimate clinic, datorate prezenţei polipozei gastro-intestinale generalizată.

Manifestări ectodermice :

— pigmentaţie cutanată şi mucoasă de tip „lentiginoză periorificială“, sub forma unor mici elemente diseminate, mai mult sau mai puţin evidente, semănînd destul de bine cu „nevii pigmentari“ ; este localizată de obicei palmar, plantar şi la nivelul mucoaselor (oral, perioral, perianal) ;

— alopecie în regiunile axilară şi pubiană ;

— distrofia unghiilor, care poate fi atît de accentuată încît să ducă la căderea lor.

Manifestări neurologice (facultative) : parestezii ; crize convulsive generalizate ; astenie musculară.

Examene biochimice :

— anemie normo- sau hipocromă, prin pierderi repetate sau continuî de sînge la nivelul polipilor intestinali ;

— hemoragii oculte prezente în scaun ;

— hipoproteinemie ; hipokaliemie ; hipocalcemie ; hipomagneziemie.

Examenul radiologic gastro-intestinal cu substanţă de contrast, fie prin radioscopie gastro-intestinală baritată, fie prin irigoscopie (şi irigografie) evidenţiază prezenţa a numeroşi polipi de mărimi şi forme diferite, localizaţi atît gastric cît şi intestinal.

Anatomie patologică. De-a lungul întregului aparat digestiv se constată polipoză gastro-intestinală difuză, întinsă, chiar pînă la rect. Din punct de vedere histologic, aspectul polipilor este totdeauna benign, confirmat dealtfel şi de evoluţia în timp a acestor formaţiuni tumorale, care niciodată nu au degenerat malign.

Etiopatogenie. Etiologia este necunoscută. Din punct de vedere clinic, sindromul Cronkhité-Canada se apropie foarte mult, de sindromul Peutz-Touraine-Jeghers sau de polipoza colonului, afecţiuni a căror etiologie este la fel de necunoscută, cu deosebirea că ultimele două anomalii au caracter ereditar dovedit, în timp ce sindromul Cronkhité-Canada nu se transmite ereditar.

Existenţa polipilor multipli determină apariţia tulburărilor de absorbţie intestinală şi manifestări biologice caracteristice enteropatiei exsudative şi în consecinţă, se instalează hipoproteinemie importantă.

Tulburările de malabsorbţie intestinală duc şi la perturbarea echilibrului biologic umoral, determinînd hipocalcemie, hipomagneziemie şi hipokaliemie, acestea fiind responsabile de apariţia paresteziilor, asteniei musculare şi convulsiilor tetanice. Existenţa plipozei gastro-intestinale duce la microhemoragii şi rareori, chiar la hemoragii digestive mari, repetate.

Evoluţie. Deşi simptomatologia clinică nu are caracter progresiv, gravitatea bolii este dată de complicaţia severă pe care o reprezintă hemoragia digestivă.

Prognostic. Totdeauna prognosticul este sever ; de cele mai multe ori sfîrşitul este letal în 6—18 luni de la debutul clinic, prin hemoragii gastro-intestinale repetate. Malabsorbţia intestinală duce cu timpul la instalarea caşexiei, care, la rîndul ei, favorizează apariţia suprainfecţiilor grave prin diminuarea mijloacelor specifice şi nespecifice de apărare biologică a organismului. Există rareori, posibilitatea unei drame abdominale acute, determinată de instalarea unei ocluzii sau invaginaţii intestinale, printr-un singur polip mai mare sau prin polipi multipli, învecinaţi.

Tratament. Încercările de rezecţie chirurgicală largă nu au dat rezultate favorabile din cauză că, pe de o parte, extinderea şi multitudinea polipilor ar necesita excizia unei prea mari porţiuni a tubului digestiv iar pe de altă parte, din cauza tendinţei de regenerare sau de apariţie a noi formaţiuni tumorale polipoase.

Intervenţia chirurgicală este imperios necesară în cazul complicaţiilor mecanice sau în hemoragiile digestive mari, rebele la toate încercările terapeutice.

Bibliografie

1. BEERMAN H., GREENBAUM C. — *Amer. J. Med. Sci.*, 1957, 234, 474.
2. ORIMO H., FUJITA T. — *Amer. J. Med.*, 1969, 3, 445.
3. MANOUSOS O., WENSTER C. V. — *Gut*, 1966, 7, 878.
4. VULCAN P. — Semne şi simptome cutanate în patologia generală, Ed. medicală, Bucureşti, 1972, 131.

Cushing

În anul 1932, W. H. Cushing descrie, mai ales la fete şi la tinerele femei, un sindrom de hiperfuncţie corticosuprarenală, caracterizat printr-un complex de anomalii clinico-metabolice, produse prin exces cronic de hormoni corticosteroizi. Sindromul este cunoscut sub numeroase sinonimii : *„sindrom Apert-Cushing“*, *„sindrom Apert-Gallais“*, *„sindrom Crooke-Apert-Gallais“*, *„sindrom Icenko-Cushing“*, *„hipercorticism“*, *„hipercorticoidism“*, *„adipozitate osteoporotică endocrină“*, *„hiperpitui-*

tarism bazofilian“, „hiperbazofilie antehipofizară“, „sindrom genito-suprarenal“, „adenom bazofilhipofizar“, „snidrom suprarenalian“.

Simptomatologie. Sînt descrise forme cu debut rapid, manifestate prin : edem al feței ; creșterea rapidă în greutate ; amenoree ; astenie și modificări de personalitate. Alteori debutul este lent, manifestat prin : hipertensiune arterială ; diabet ; osteoporoză ; hirsutism ; oligomenoree ; creștere progresivă în greutate și modificarea personalității. Cu timpul, toate manifestările clinice devin mai accentuate.

Obezitate dispusă la față (fața bolnavului capătă aspect de „lună plină“), în regiunea cefei (aspect de „cocoașă de bizon“) și pe trunchi, respectînd totdeauna extremitățile. Prin contrast cu masivitatea trunchiului, extremitățile par chiar subțiri.

Hipertensiune arterială (prezentă în 80% din cazuri) dar moderată ; deseori prin ea se descoperă maladia.

Manifestări cutanate. Tegumentele sînt edemațiate, pe alocuri cu aspect marmorat (cutis marmorata) și prezintă vergeturi în regiunea coapselor, șoldurilor, feselor și chiar a sînilor. La față, tegumentele au de obicei culoare roșu aprins. Pilozitatea apare uneori precoce, iar odată apărută, devine abundentă.

Rareori, pe tegumentele feței și trunchiului apare hiperkeratoză sau acnee. Datorită fragilității capilare crescute pot apărea echimoze.

Manifestări de hipogonadism, reflectînd, în general, diminuarea activității genitale : amenoree sau mai rar oligoamenoree; oprirea dezvoltării sexuale (la copilul mare).

Manifestări oculare : retinită angiospastică (determinată probabil de hipertensiunea arterială) ; atrofie optică (rareori).

Manifestări neurologice : adinamie și astenie progresivă, simulînd uneori o miopatie ; pareze progresive, localizate cu precădere la musculatura proximală a membrelor inferioare ; convulsii (rareori).

Manifestări psihice variate, realizînd în ansamblu modificarea personalității. De obicei îmbracă forma unei depresiuni psihice sau a unei activități psihomotorii reduse ; rareori se manifestă chiar sub forma unei reacții schizofrenice. Se apreciază că circa 25% din bolnavii cu sindrom Cushing devin psihotici. Indiferent de forma de manifestare clinică, nu se constată modificări caracteristice ale electroencefalogramei.

Alte manifestări clinice asociate inconstant : fracturi costale sau vertebrale, repetate, produse chiar prin traumatisme minore ; hirsutism ; diabet zaharat ; litiază renală ; deficit statural progresiv.

Deși sindromul Cushing apare mai frecvent la copilul mare, s-au descris pînă în anul 1969 un număr de 30 de cazuri la sugari. Caracteristice pentru forma clinică a sugarului sînt :

— întîrzierea dezvoltării pondero-staturale ;

— osteoporoză generalizată, importantă ;

— obezitate de proporții mari (uneori monstruoasă) ;

— hirsutism (foarte frecvent) ;

— susceptibilitate crescută la infecții.

Examenele de laborator pun în evidență : policitemie ; eozinofilie ; hiperglicemie, însoțită de multe ori de glicemie ; hipokaliemie ; retenție de sodiu ; hipercolesterolemie ; creatininurie, depășind 100 mg/zi la copilul mare și la adult ; eliminare urinară crescută de 17-hidroxicorticoizi (în forma clinică a sugarului) cît și de 17-cetosteroizi ; elimniarea urinară crescută de potasiu ; hipoproteinemie.

Examenele radiologice ale sistemului osos indică : osteoporoză la nivelul vertebrelor, cu îngustarea corpurilor vertebrale, conferindu-le aspectul de „vertebre de peşte" ; îngustarea şi osificarea precoce a cartilajelor de creştere.

Electromiografia şi biopsia musculară indică prezenţa modificărilor de tip miopatic, care stau la baza hipotoniei şi adinamiei de care suferă bolnavii.

Etiopatogenie. Sindromul Cushing apare la orice vîrstă ; nu are caracter ereditar şi este condiţionat de hiperfuncţia cortexului suprarenal cu producţie excesivă de hormoni glucocorticoizi, determniată, fie de o tulburare a sistemului diencefalohipofizar cu hipersecreţie de ACTH, fie de prezenţa unei tumori sau a hiperplaziei cortico-suprarenalelor. Sindromul poate apărea în caz de :

1) adenoame secretoare ale cortexului suprarenal (benign) ;

2) adenocarcinoame ale cortexului suprarenal (malign) ;

3) tumori secretoare ale hipofizei anterioare, care determină hiperplazia corticosuprarenalelor ;

4) hiperfuncţie corticosuprarenală bilaterală de origine necunoscută, cu sau fără hiperplazie suprarenală ;

5) carcinoame neendocrine (carcinoame pulmonare cu celule nediferenţiate ale timusului, pancreasului, ovarului) care se însoţesc de hiperplazie suprarenală ;

6) tumori ale resturilor embrionare corticosuprarenale ectopice ;

7) feocromocitom. După excizia tumorii, sindromul Cushing dispare ; această asociere pune problema interrelaţiilor dintre cortico- şi medulosuprarenale ;

8) leziuni hipotalamice de cauze diferite ;

9) tratament general prelungit, supradozare de ACTH sau de hormoni glucocorticosteroizi, administrate pentru diverse cauze.

10) tratament local cortizonic. Din anul 1976 s-au descris cîteva cazuri de sindrom Cushing la copiii trataţi timp îndelungat cu unguente cu betametazon, pentru diferite boli de piele. Într-unul din cazurile publicate, la întreruperea tratamentului corticoterapic local bolnavul a decedat. Studiul efectelor asupra axei hipotalamo-hipofizosuprarenale a arătat că administrarea locală a corticosteroizilor poate avea un efect inhibitor foarte marcat la copii.

Prezenţa unui grad de distrofie musculară de tip miopatic (hipotonie musculară ; astenie) ar putea fi secundară tot secreţiei exagerate de hormoni corticosteroizi. Rolul catabolizant al acestor hormoni asupra proteinelor musculare, susţinut de unii cercetători şi incriminat în apariţia miopatiei, este controversat de alţii, care opun acestei ipoteze o alta, după care, hormonii corticosteroizi în exces, produc alterarea sintezei proteinelor musculare.

Hipertensiunea arterială, frecvent întîlnită, se datorează creşterii sintezei de cortizol ; rareori cauza ei stă într-un exces de precursori ai aldosteronului, dintre aceştia fiind vorba în special de dezoxicorticosteron.

Evoluţia şi **prognosticul** sînt rezervate. Fără tratament, bolnavii decedează în cîţiva ani prin infecţii intercurente (cu tendinţă rapidă spre septicemie). Chiar în cazurile operate, indicele de letalitate prin şoc postoperator sau prin tromboze vasculare, este mare. Prognosticul bolii poate fi înrăutăţit de prezenţa hipertensiunii arteriale, rezistentă de regulă la medicaţia antihipertensivă uzuală.

Tratamentul va fi individualizat, în funcţie de cauza care a declanşat apariţia sindromului şi de nivelul la care acesta acţionează.

În cazul leziunilor hipofizare (hipercorticismul secundar) se urmăreşte corectarea deficitului primar al centrului coordonator, cel care controlează secreţia glandelor suprarenale, prin :

— radioterapia regiunii hipofizare pe cale externă, făcută cu mare prudenţă, deoarece există riscul interferenţei cu alte funcţii hipofizare ; rezultatele cele mai bune se obţin prin iradiere totală cu 4 000—5 000 rads, (cîte 200 rads pe zi, 5 zile pe săptămînă). În urma tratamentului prin iradiere, secreţia de ACTH revine la valori normale, nemaifiind necesară în unele cazuri, terapia substitutivă ulterioară ;

— hipofizectomie pe cale chirurgicală, urmată sau nu şi de iradiere, pentru consolidarea rezultatelor postoperatorii.

În cazul leziunilor glandelor suprarenale (hipercorticismul primar) se va urmări precizarea naturii hipercorticismului (tumoare sau hiperplazie suprarenală).

Dacă s-a stabilit diagnosticul de tumoare de corticosuprarenală, se intervine chirurgical, sub tratament de substituţie pre- şi postoperator, cu hormoni corticosteroizi, în doze variabile, de la caz la caz. Dozele vor fi reduse progresiv după 7—8 zile de la operaţie şi vor fi urmate, timp de 1—2 zile, de administrare de ACTH (preferabil în perfuzie) dacă nu s-a practicat suprarenalectomia totală bilaterală (pentru a stimula suprarenala rămasă după operaţie). ACTH va continua să fie administrat, dar pe cale i.m., în doze variind între 20 şi 40 U.I./zi, 3—4 săptămîni, timp în care dozele se vor reduce progresiv. Durata totală a tratamentului de substituţie şi stimulare suprarenală este de aproximativ 3 luni. Intervenţia chirurgicală este contraindicată atunci cînd bolnavul prezintă stare generală gravă, cînd se află în insuficienţă cardiacă sau cînd prezintă o stare infecţioasă severă supraadăugată.

Dacă nu este vorba de o tumoare ci de hiperplazia suprarenală, röntgenterapia aplicată asupra hipofizei poate, de multe ori, să ducă la vindecare. Dacă acest tratament se dovedeşte ineficient, se practică suprarenalectomie subtotală, totală şi chiar bilaterală, urmată însă toată viaţa de tratament hormonal de substituţie.

Încercări recente de a neutraliza excesul de hormoni corticosuprarenalieni prin administrarea unor substanţe anticortizolice de sinteză, cum ar fi aminoglutamida, lasă să se întrevadă noi posibilităţi terapeutice de ordin medical, în unele din cazurile de sindrom Cushing.

Din anul 1975 s-a introdus în terapeutica sindromului Cushing Cyproheptadina, un nou medicament cu rol de antagonist al serotoninei şi inhibitor al secreţiei hipofizare de ACTH.

Administrîndu-se la copii doze între 3—6 mg/zi, timp de 2 pînă la 6 săptămîni, se obţine o reducere considerabilă a cortizolului plasmatic şi urinar (cu 45—80%) şi, în consecinţă, diminuarea pînă la dispariţie a semnelor clinice ale bolii. Cyproheptadina ar fi, după unii autori, mijlocul terapeutic care ar înlocui suprarenalectomia sau ar amîna mult momentul operator.

Deoarece s-a demonstrat apariţia unor cazuri după aplicarea locală, mai ales pe leziuni cutanate întinse, de unguente cu corticosteroizi, pe timp îndelungat, se impune prudenţă în utilizarea acestora. Se recomandă folosirea, locală, la nevoie, de preparate cortizonice mai puţin active, de tipul hidrocortizonului, în concentraţie slabă şi pe timp limitat (2—3 săptămîni), preferabil la 2 zile.

Bibliografie

1. CUSHING H. W. — *Bul. Johns Hopkins Hosp.*, 1932, 50, 137.
2. PERMUTTER A., WELBOURN B. — *Metabolism.*, 1962, 11, 946.
3. MILCU M. ST. — Endocrinologie clinică, Ed. medicală, București, 1967, 631.
4. LORIDAN L., SENOIR B. — *J. Pediat.*, 1969, 75, 349.
5. BURMEISTER P., SIMON A. — *Dtsch. Med. Wschr.*, 1975, 100, 1 132.
6. MANCIET G., ROGER P., GUERIN J., SCHMIDT B., RIVIERE J. — *Bordeaux Médical*, 1977, 10, 25, 1 717.
7. JENNINGS S. A., ORTH D. N., LIDDLE W. G. — *N. Engl. Med.*, 1977, 297, 957.
8. D'ERCOLE J., MORRIS A., UNDERWOODE E., VAN WYK J., FELDMAN M. — *J. Pediat.*, 1977, 90, 5, 934.
9. RONAYETTE D., HENNEQUIN D., BOUQUIER J. J., BONNETBLANC M. J. — *Nouv. Presse Méd.*, 1978, 7, 5, 368.

Danbold — Closs

Sindromul pe care-l descriu Danbold și Closs în anul 1924, denumit și *„acrodermatita enteropatică“* cuprinde asociate în mod constant leziuni cutanate, diaree cronică, alopecie și hipotrofie iar inconstant, diverse alte anomalii.

Simptomatologie. Debutul clinic se situează de obicei în primele săptămîni sau luni de viață, deși uneori debutul poate fi și tardiv (în jurul vîrstei de 4 ani).

— *Leziuni cutanate,* realizînd aspectul de dermatoză periorificială, fie de tip veziculo-pustulo-bulos, fie de tip parakeratozic. Leziunile sînt localizate simetric pe membre (în special periunghial) și în regiunea ano-fesieră. Veziculele și bulele evoluează rapid spre leziuni de tip eritemato-scuamos.

— *Diaree* instalată precoce. Numărul scaunelor variază de la o zi la alta, uneori fiind atît de numeroase încît pot să ducă la instalarea unei stări de deshidratare. Scaunele au caracter mucos și conțin resturi de alimente nedigerate.

— *Alopecie* totală sau parțială (interesînd numai unele din regiunile păroase ale organismului).

— *Deficit pondero-statural* datorat diareei cronice și sindromului secundar de malabsorbție intestinală

Alte manifestări clinice asociate inconstant sînt : starea generală alterată (rareori) ; stomatită ; blefaroconjunctivită.

Examenele de laborator indică valori scăzute ale zincului seric (normal = 90μg/100 ml ser), precum și valori reduse ale eliminării urinare de zinc (N = 0,4—0,6 μg/24 de ore element cuprins într-un gram de săruri de zinc). Fosfatazele alcaline sînt constant scăzute, dar nu la valori semnificative.

Anatomie patologică. Leziunile dermatologice sînt tipice prin topografia lor și prin aspectul veziculo-bulos, iar într-un stadiu mai avansat, eritemato-scuamos.

Biopsia intestinală și examinarea la microscopie electronică demonstrează absența atrofiei vilozităților intestinale. Indică însă și raritatea enterocitelor în microvilozitățile mucoasei duodenale, care se poate regăsi și la nivelul mucoasei esofagiene.

Se constată în celulele Paneth din intestin (celule cu rol posibil în absorbția Zn) existența unor incluzii, iar în piele modificări ale keratinocitelor, cu vacuole intracitoplasmatice și un proces anormal de mielinizare.

Etiopatogenia sindromului a fost mult timp necunoscută. S-au emis mai multe ipoteze patogenice, care să explice o simptomatologie atît de variată :

— tulburarea metabolismului triptofanului ;

— un defect genetic de interconversiune a acizilor graşi nesaturaţi, ca rezultat al acestuia fiind creşterea în sînge a acizilor graşi monosaturaţi şi scăderea celor polisaturaţi ;

— diminuarea activtiăţii cynunerin-hidroxilazei.

Cercetări recente au dovedit că la baza apariţiei sindromului Danbold-Closs stă un deficit plasmatic de zinc. În organism zincul acţionează :

— stabilizînd membrana lisosomală ;

— inhibînd sinteza de prostaglandine ;

— interferează cu „sistemul complement" ;

— influenţează funcţia macrofagelor.

În organism, acest element are şi o serie de antagonişti fiziologici : calciul, cuprul, fitaţii.

Diminuarea serică a zincului, responsabilă de simptomatologia sindromului, a fost demonstrată experimental la animale ; scăderea zincului seric a determinat la animalele de experienţă leziuni cutanate parakeratozice, întîrzierea creşterii şi tulburarea reproducerii, deşi nivelul zincului în piele, pancreas, intestin şi muşchi, rămînea normal.

La om, în puţinele cercetări întreprinse în acest sens s-a constatat scăderea zincului seric iar în organele şi ţesuturile cercetate, zincul era chiar crescut. Faptul că zincul este crescut în ţesuturi, cu excepţia sîngelui (probabil acumulat în exces prin reţinerea sa din ser) nu înseamnă că va fi util în procesele metabolice, de aceea este posibil ca o deficienţă de zinc să existe acolo unde zincul din ţesuturi este într-o formă inutilizabilă.

Zincul participă probabil la procesele de metabolism ca un cofactor pentru activitatea unor enzime, dintre care se recunoaşte ca sigură fosfataza alcalină.

Carenţa de zinc este în raport cu deficitul absorbţiei sale intestinale, demonstrat prin utilizarea zincului radioactiv.

Se sugerează chiar că ar exista o deficienţă cantitativă sau/şi calitativă, a proteinei care transportă zincul, in procesul de absorbţie intestinală.

Faptul că sindromul apare la sugar, este legat de o alimentaţie predominant lactată.

Laptele matern favorizează fixarea zincului în organism ; zincul este legat în lapte de o proteină cu greutate moleculară mare (în laptele de vacă) şi cu greutate mică (în laptele de mamă).

Sindromul Danbold-Closs apare de obicei la sugarii alimentaţi cu lapte de vacă, dar nu numai la ei. Efectul favorabil al laptelui de mamă în împiedicarea apariţiei bolii se datorează şi se explică prin legarea zincului de moleculele proteice mici din acest mediu, favorizînd absorbţia intestinală a metalului.

Defectul metabolic legat de diminuarea zincului seric este ereditar, avînd şi caracter familial în 1/3 din cazurile publicate ; se transmite după modul autosomal recesiv.

Scăderea zincului seric se mai constată şi în alte stări patologice ale copilului : eczema, maladia Leiner-Moussous, sindromul de malabsorbţie şi de malnutriţie, poliartrita reumatoidă.

Evoluţia, fără tratament substitutiv, este nefavorabilă, sfîrşitul letal survenind în cîţiva ani. Cu tratament, evoluţia este bună, simptomele cutanate, digestive şi alopecia dispar, persistînd însă deficitul staturo-ponderal şi uneori şi pubertar.

Tratament. Pînă în anul 1953 nu exista nici o metodă capabilă, nu să vindece, dar nici măcar să temporizeze evoluţia clinică a bolii.

După această dată s-a introdus în terapeutică diiodhidroxi-chinoleina, substanţă chimioterapică, cu ajutorul căreia s-au obţinut remisiuni prelungite în unele cazuri, dar nu şi vindecarea ; în plus, comportă şi riscuri majore : supraîncărcarea tiroidei cu iod şi riscul apariţiei atrofiei optice sau a unei encefalopatii.

Din anul 1974, după ce Maynahan a demonstrat că scăderea zincului plasmatic este responsabilă de apariţia simptomatologiei sindromului, tot el a propus tratamentul cu o sare de zinc (sulfat, gluconat).

Administrarea zilnică a unor cantităţi de 20—40 mg de zinc, cuprins în 100—150 mg sulfat de Zn (doză suficientă pentru a corecta deficitul seric de Zn), timp de cîteva zile, duce la obţinerea unor rezultate spectaculare (nevoile zilnice la omul normal sînt de 15—20 mg la adult şi copilul mare, 12—13 mg la sugar). Leziunile cutanate se cicatrizează repede, părul creşte rapid şi devine normal (atît ca troficitate cît şi coloraţie), dispare şi sindromul diareic, fosfatazele alcaline cresc la valori normale.

Nivelul plasmatic şi eliminarea urinară a zincului nu se normalizează decît după 3—4 săptămîni de tratament.

O posologie insuficientă ca doză sau ca timp duce la reapariţia semnelor clinice, motiv pentru care tratamentul trebuie să fie suficient şi să se continuie şi după obţinerea vindecării clinice, o bună perioadă de timp.

Administrarea prelungită de zinc nu este nocivă. Efectele secundare nedorite ce pot apărea sînt reprezentate de greţuri şi vărsături ; nu sînt însă atît de severe încît să se întrerupă tratamentul.

O importanţă mare în terapeutica dar şi în profilaxia bolii o are alimentaţia corectă a sugarului sănătos şi bolnav.

Deoarece laptele de vacă conţine cantităţi importante de zinc, care se pierd însă în procesul de preparare industrială a laptelui praf, se impune îmbogăţirea lui cu un adaos suplimentar de săruri de zinc, adaos care să se facă imediat după încheierea procesului tehnologic de preparare a acestuia.

Alimentaţia judicioasă şi completă va permite un aport optim de săruri de zinc, conţinut mai ales în unele alimente (carne = 30—50 mg/g ; pîine = 2 mg/g ; peşte = 15 mg/g ; lapte matern 10 mg/g în primele două săptămîni apoi scade la 0,5 mg/g), suficiente pentru ca, alături de aportul oral suplimentar de săruri de Zn, să facă să dispară manifestările clinice ale bolii.

Bibliografie

1. DANBOLD N., CLOSS K. — *Acta Derma. Venerol.*, 1942, 23, 127.
2. PETRESCU-COMAN V. — *Pediatria*, 1967, 2, 179.
3. MOYNAHAN E. J. — *Lancet*, 1974, 2, 399.
4. DER KALOUSTIAN M. V., MUSALLAM S. S., SANJAD A. S., MURIB A., HAMMAD D. W., EDRISS H. Z. — *Amer. J. Dis. Child.*, 1976, 130, 4, 421.
5. BEYER P., BIETH R., VETTER M. J., WEIZENBLUM S., PETER D. J., ROBERT J., ZAWISLAW R. — *Pédiatrie (Lyon)*, 1977, 32, 5, 469.
6. GARETTS M., MOLOKHIA M. — *J. Pediat.*, 1977, 91, 3, 492.
7. BANDON J. J., FONTAINE L. J., LARREGUE M., FELDMANN G., LAPLANE R. — *Arch. Franç. Péd.*, 1978, 35, 1, 63.
8. KARMANN F. J. — *Pédiatrie (Lyon)*, 1978, 33, 1, 99.
9. TÖRÖK E. — *Monatschr. Kinderh.*, 1978, 126, 4, 174.

Dandy — Walker*

W. E. Dandy (1919) apoi J. K. Taggart şi A. E. Walker (1942) descriu sindromul pe care C. Benda îl denumeşte mai tîrziu „*sindrom Dandy-Walker*“, ca o varietate de hidrocefalie malformativă obstructivă a ventriculului IV, asociată cu agenezia vermisului cerebelos.

Simptomatologie. Sindromul Dandy-Walker constituie o varietate anatomo-clinică de hidrocefalie malformativă obstructivă, caracterizată esenţial prin imperforaţia orificiului median Magendie şi a orificiilor laterale Luschka. Se constituie o hidrocefalie cu dilataţie moderată a ventriculilor laterali, a ventriculului al III-lea şi distensia considerabilă a ventriculului IV. Primele manifestări clinice survin în prima copilărie (înainte de vîrsta de 4 ani) sau chiar mai tîrziu. Malformaţia putînd să fie bine suportată mult timp, decompensarea poate să apară abia la copilul mare sau în adolescenţă şi excepţional chiar la vîrsta adultă.

Tabloul clinic poate prezenta unele particularităţi. Iniţial, evocă existenţa unei neoformaţii în fosa posterioară prin :

— semne de hipertensiune intracraniană (cefalee şi vărsături) ;

— sindrom cerebelos static, datorat hipo- sau ageneziei vermisului cerebelos, cu tulburări de echilibru;

— discretă hemipareză.

Alteori se poate constata :

— atingerea nervului oculomotor extern (ceilalţi nervi cranieni fiind indemni) ;

— creşterea neaşteptată, bruscă, a perimetrului cranian şi zgomot (sonoritate) de „oală spartă“ la percutarea craniului ;

— pot să apară după un timp „crize tonice posterioare“ ;

— stază papilară bilaterală (de regulă).

În anul 1975, Kahn P. A. şi colab. publică primul caz în care, alături de simptomatologia caracteristică sindromului Dandy-Walker se asociază şi multiple lacune craniene, cu rol de fontanele, prin care herniază masa cerebrală, împinsă de ventriculul IV, foarte dilatat. Existenţa lacunelor osoase explică de ce hipertensiunea intracraniană nu atinge valori mari.

În 1977, Loste Ph. şi colab. comunică primul caz în care alături de simptomatologia clasică cunoscută, s-a asociat şi o tetralogie Fallot.

Radiografiile craniene, în afară de desfacerea suturilor craniene şi de prezenţa „impresiilor digitiforme“, pot arăta creşterea de volum a fosei posterioare şi modificarea „şanţului“ sinusurilor laterale.

Encefalografia gazoasă nu pune în evidenţă, de obicei, prezenţa aerului în cisterna mare ; se opreşte în partea de sus a coloanei cervicale sau trece în cisternele pontică şi interpedunculară ; totuşi, uneori, cisterna mare poate fi parţial injectată.

Arteriografia cerebrală nu prezintă elemente caracteristice.

Ventriculografia gazoasă constituie investigaţia paraclinică fundamentală şi arată : hidrocefalie tetraventriculară, cu absenţa completă a evacuării substanţei de contrast, lărgirea şi scurtarea apeductului Sylvius şi dilataţia cu aspect chistic, patognomonic, a ventriculului al IV-lea.

Etiopatogenie.

Hidrocefalia poate fi realizată de orice cauză susceptibilă de a provoca o creştere a secreţiei lichidului cefalo-rahidian sau de a tulbura circulaţia sau resorbţia lui, la nivelul suprafeţei meningee. Ca atare, se pot deosebi :

---

* de conf. dr. docent V. Petrescu-Coman

— hidrocefalii prin hipersecreţie ; sînt excepţionale, de cele mai multe ori hipersecreţia fiind produsă de papiloame ale plexurilor coroide ;

— hidrocefalii prin obstacole în circulaţia LCR. Sediul obstacolului poate fi : gaura Monro ; ventriculul 3 sau 4 ; apeductul Sylvius ; orificiile Magendie şi Luschka ; foramen ovale. Obstacolul poate fi : congenital (imperforaţie sau stenoză) ; inflamator (cloazonare ependimară sau arahnoidiană) ; tumoral ;

— hidrocefalii prin imposibilitate de resorbţie ; resorbţia insuficientă în caz de arahnoidită adezivă extensivă; printr-o tulburare în circulaţia venoasă aferentă ; prin tromboză multiplă a sinusurilor durei mater.

Uneori hidrocefalia, la început foarte „activă“, se stabilizează după cîteva luni, fie prin diminuarea secreţiei LCR, fie prin instalarea unor noi posibilităţi de resorbţie a LCR.

Alteori hidrocefalia — care a rămas mult timp latentă, deci nerecunoscută chiar ani de zile — se poate „decompensa“ brusc, devenind net manifestă.

Din punct de vedere etiologic, hidrocefaliile pot fi :

— posthemoragice (sechele ale unor hemoragii meningee consecutive traumei la naştere) ;

— inflamatorii : secundare unui proces infecţios meningean (cel mai frecvent pneumococic ; TBC ; excepţional toxoplasmoză congenitală) ; unei tromboflebite cerebrale ; unei „glioze“ (proliferare glială sub-ependimară obliterantă, de etiologie neprecizată) ;

— tumorale : papiloame ale plexurilor coroide ; craniofaringioame ; tumori ale ventriculului al III-lea ; pinealoame ; glioame ale trunchiului cerebral (mai ales meduloblastoame ale ventriculului al IV-lea).

Natura genetică a sindromului, atribuită unor cazuri, nu a fost dovedită.

Tratament. Nu există tratament etiologic.

Tratamentul neurochirurgical, relativ simplu şi totdeauna eficient, deosebeşte radical, pe plan terapeutic, sindromul Dandy-Walker de celelalte varietăţi de hidrocefalie. Intervenţia constă din rezecţia largă a peretelui membranos al chistului ventricular, rezecţia suficientă pentru stabilirea unei comunicări durabile între ventriculul al IV-lea şi spaţiile subarahnoidiene.

Bibliografie

1. DANDY W. E., BLACKFAN K. D. — *A. M. J. Dis. Child,* 1919, 8, 406.
2. BENDA C. E. — *J. Neuropath. exp. Neurol.,* 1954, 13, 14.
3. LEIBER B., OLBRICH G. — Die klinischen Syndrome, Band I, Ed. Urban şi Schwarzenberg, München-Berlin-Wiena, 1966, 157.
4. VERGER P., POUYANNE H. — *Gaz. Méd. France,* 1968, 3, 487.
5. KAHN P. A. — *Ann. Pédiat.,* 1975, 22, 11, 847.
6. LOSTE PH., CASTEL P., LONGY M., BEYLOT J., MORETTI G. — *Bordeaux Medical,* 1977, 10, 11, 727.

Debré — Fibiger*

Sindromul Debré-Fibiger (S.D.F.) descris incomplet de către J. Fibiger în 1905 şi studiat de R. Debré şi G. Semelaigne în 1925, cunoscut şi sub denumirile de *„hiperplazie cerebriformă congenitală a suprarenalelor“*, *„hiperplazie congenitală a*

---

* de conf. dr. docent V. Petrescu-Coman.

suprarenalelor cu pierdere de sare“, „discorticism“, „sindrom Debré-Fibiger-Gierke“, „sindrom Pirie“, „sindrom Jaudon“, „hipo-mineralo-corticoidism“, „pseudostenoză pilorică hipertrofică“, „sindrom adrenogenital cu pierdere de sare“, pare relativ frecvent în patologia nou-născutului, sugarului și copilului.

Incidența reală nu este cunoscută, deoarece unele (poate multe) cazuri nu au fost publicate, iar altele scapă diagnosticului real. După date statistice recente (Loenille, 1978) frecvența sa variază între 1/4 000 și 1/5 000 de nașteri.

Sindromul se caracterizează clinic prin prezența de vărsături repetate, incoercibile, apărute de obicei după primele zile de viață, cu deshidratare acută, tendință la colaps, distrofiere rapidă precum și anomalii ale organelor genitale externe (mai evidente la fetițe) iar *biologic* prin hiponatriemie, hipocloremie, hiperkaliemie, eliminare urinară crescută de clorură de sodiu și de 17-cetosteroizi.

Nediagnosticat și netratat de urgență la nou-născut sau la sugar, poate determina o mortalitate de 100%. Cînd este diagnosticat și tratat corect, supraviețuirea poate fi de 70—100%.

Simptomatologie. Rareori S.D.F. debutează în primele zile de viață, cu anorexie rebelă, apatie, somnolență, pierdere în greutate și semne de distrofiere și deshidratare progresivă dar rapidă (vărsăturile și diareea lipsind), facies gri-cenușiu, tendință la colaps.

De obicei debutează după un interval „liber“ (ca și stenoza hipertrofică congenitală de pilor), de la cîteva zile pînă la maximum 12 săptămîni (în medie între 7 și 15 zile) cu : vărsături repetate, abundente, rezistente la tratament medicamentos și dietetic ; scaunele sînt normale (de obicei există constipație); deshidratare acută gravă cu pierdere mare și rapidă în greutate ; distrofiere rapidă ; crize de colaps acut circulator (element caracteristic) cu puls rapid ; cianoză și răcirea extremităților. Fenomenele progresează rapid și dacă nu se intervine urgent cu tratament medical se ajunge la exitus. Moartea survine fie în primul episod acut de vărsături și colaps, fie după mai multe asemenea episoade remise.

Febra, cînd există, apare ca o „febră de deshidratare“ acută.

Lipsesc semnele clinice și paraclinice de suferință ale unor organe (urechi, rinichi, plămîn, sistem nervos central) care ar putea determina o simptomatologie asemănătoare.

Stenoza hipertrofică congenitală a pilorului (deși există forma clinică denumită „pseudo-stenoza pilorului“, care simulează perfect stenoza de pilor) sau alte anomalii morfologice și funcționale gastro-intestinale se elimină în urma tranzitului baritat eso-gastro-duodenal.

Anomaliile genitale :

— **La fetițe.** De cele mai multe ori există ambiguitatea organelor genitale externe — pseudohermafroditism feminin — masculinizarea fetițelor putînd fi uneori completă, realizînd un fenotip masculin cu criptorhidie. Fetele prezintă clitoris mărit, asemănător unui penis, iar pe fața ventrală a clitorisului au un singur orificiu uro-gential ; nu există orificiu vaginal extern, iar vaginul, adesea rudimentar, se deschide în uretră ; labiile mici absente ; labiile mari sînt asemenea unui scrot „despicat“ (adeseori fetițele sînt declarate ca băieți). Organele genitale interne pot avea aspect normal sau uneori, există și o prostată, alături de ovare, uter și trompe normale.

Anomaliile organelor genitale pot fi mai mult sau mai puțin pronunțate, în funcție de momentul în care se produce leziunea capsulelor suprarenale.

— La nou-născuţii băieţi, se constată de obicei la naştere, organe genitale externe normale iar uneori un hipospadias sau criptorhidie. Ulterior ei pot prezenta virilizare precoce, cu macrogenitosomie şi testicule voluminoase.

Incidenţa mai crescută a sindromului la fetiţe este însă numai „aparentă“ deoarece la băieţi diagnosticul clinic este mai rar orientat, datorită dezvoltării genitale izosexuale (normale).

Examene de laborator. Atît la fete cît şi la băieţi diagnosticul este precizat de tabloul bioumoral caracteristic.

În plasmă : hiponatriemie ; hipocloremie ; hiperkaliemie ; hipoglicemie şi hipocolesterolemie (inconstant) ; activitatea reninei plasmatice este foarte crescută în formele severe ; acidoză metabolică.

În urină se constată : creşterea importantă (20—30 mEq/l) a eliminării de clorură de sodiu (de unde şi denumirea de „diabet salin“, „sindromul pierderii de sare“) ; albuminurie ; hematurie (inconstant).

Diagnosticul va fi confirmat ulterior printr-un tablou hormonal semnificativ, arătînd creşterea dinamicii urinare a 17-cetosteroizilor (cresc de la 1—2 mg/zi, valori normale, la 3—4 şi chiar la 8 mg/zi) şi a pregnanetriolului (de la 1 mg/zi, valori normale la 1,5—2 mg/zi).

În primele zile de viaţă, ambii hormoni pot fi însă în limite normale ; uneori, pregnanetriolul poate rămîne în limite normale chiar cîteva luni, in timp ce 17-cetosteroizii cresc considerabil. De îndată ce se administrează bolnavului cortizon, indiferent de forma sa, valorile urinare ale acestor hormoni scad considerabil.

În sînge valorile hormonilor glucocorticoizi sînt scăzute ; ele nu cresc nici prin administrare de ACTH.

De dată mai recentă s-a introdus în cercetarea de laborator a sindromului Debré-Fibiger, dozarea radioimunologică sau prin radiocompetiţie a 17-OH progesteron plasmatic (17-OH.P) foarte utilă deoarece :

— rezultatele ei se pot obţine în 48 de ore (este o metodă de dozare endocrinologică relativ rapidă) ;

— este destul de simplu de efectuat din punct de vedere tehnic şi necesită o cantitate redusă de sînge (cca 3 cmc) ;

— creşterea 17-OH.P urinari este mai precoce decît a pregnanetriolului **sau a altor steroizi,** permiţînd un diagnostic precoce, chiar în primele zile de viaţă.

Examenul anatomopatologic evidenţiază leziuni importante şi caracteristice ale glandelor suprarenale. Capsulele suprarenale sînt mult mărite de volum iar aspectul lor exterior este ca „de creier“. Stratul glomerular (care elaborează hormonii mineralocorticoizi cu rol foarte important în metabolismul apei şi a sării) este foarte slab dezvoltat. Zona fasciculată apare mult îngroşată, iar cea reticulată şi mai ales stratul fetal (care elaborează hormonii androgeni) sînt puternic hiperplaziate.

Etiopatogenia sindromului este încă mult discutată. Posibilitatea unei encefalite fetale, ipoteză emisă cîndva, nu este plauzibilă. Se discută existenţa unui deficit relativ de aldosteron. După această ipoteză, aldosteronul ar fi secretat în cantitate normală, dar nevoile, la unii bolnavi, ar fi mult mai mari. Alături de o carenţă (fie relativă, fie absolută) în aldosteron, tendinţa unor autori este de a incrimina un hormon care favorizează eliminarea de Na^+. Distrucţia acestui hormon nu are loc sau numai eliminarea sa ar fi tulburată, printr-un mecanism competitiv. Teoria unanim admisă astăzi este aceea după care există la aceşti bolnavi o tulburare în sinteza cortizolului sau insuficienţa acestuia şi producerea excesivă a precursorilor săi.

Se incriminează :

1 — deficitul de 21-hihroxilază, enzimă necesară în sinteza gluco- şi mineralocorticoizilor ;

2 — exces de precursori steroidieni ;

a) 11-beta-hidroxiprogesteron, datorat deficienţei de 11-beta-hidroxilază, cu rol în sinteza glucocorticoizilor şi aldosteronului ;

b) 21-beta-hidroxiprogesteron, datorat deficienţei de 21-beta-hidroxilază (cu rol în sinteza gluco- şi mineralcorticoizilor) ;

c) 17-alfa-hidroxiprogesteron, prin deficienţa de 17-alfa-hidroxilază (cu rol în sinteza hormonilor sexuali şi a hidrocortizonului) ;

d) 3-beta-hidroxiprogesteron, prin lipsa de 3-beta-hidroxisteroido-dehidrogenază (cu rol în sinteza tuturor hormonilor suprarenalieni) ;

3 — deficit de desmolază (cu rol în sinteza tuturor hormonilor suprarenalieni) ;

4 — excreţia urinară crescută a metaboliţilor cortizolului (pregnanetriol şi 11-ceto-pregnanetriol).

Sindromul Debré-Fibiger apare, în concepţia actuală, ca fiind provocat de existenţa anomaliilor uneia din enzimele necesare sintezei de hidrocortizon.

Nivelul scăzut al hidrocortizonului în plasmă stimulează secreţia excesivă de ACTH de către hipofiză. Aceasta duce la hiperplazia glandelor suprarenale şi la o „inundare“ a organismului cu hormoni precursori ai hidrocortizonului, cu funcţie androgenă excesivă, avînd drept consecinţă acţiunea virilizantă precoce a organismului ; la fetiţe, aceasta duce la apariţia pseudohermafroditismului.

Astfel sindromul Debré-Fibiger este considerat o anomalie genetică (o eredopatie enzimatică endocrină), cu transmitere ereditară după modul autosomal recesiv, cu caracter familial, cu frecvenţă mai mare la copiii de sex feminin.

Modificările în aspectul şi funcţia suprarenalelor au drept consecinţă instalarea unui sindrom de insuficienţă corticosuprarenală, manifestată clinic prin vărsături repetate, deshidratare acută, distrofiere rapidă şi tendinţă la colaps. Vărsăturile şi pierderea masivă de clorură de sodiu prin urină (ceea ce determină şi o eliminare masivă de apă) explică deshidratarea acută gravă.

Sindromul digestiv şi tulburarea profundă a stării de nutriţie se datoresc insuficienţei secreţiei hormonilor care veghează metabolismul mineral. Insuficienţa hormonului, a apei şi a sării determină scăderea natremiei, a cloremiei şi creşterea potasemiei (ca şi în boala Addison).

Anomaliile în dezvoltarea organelor genitale se explică prin hipersecreţie de hormoni androgeni, datorită persistenţei şi hipertrofiei stratului fetal (expresia biologică a acestei hiperfuncţii fiind eliminarea crescută de 17-cetosteroizi urinari).

Vicierea funcţiei de metabolism (lipidic şi colesterolic) şi a funcţiei antitoxice a zonei fasciculate explică, alături de vărsăturile grave şi de deshidratare, denutriţia şi sindromul toxic grav.

Evoluţie şi prognostic. Majoritatea cazurilor publicate au decedat în primele luni de viaţă, uneori de la prima manifestare clinică, alteori la următoarele. Mortalitatea este mai mare la nou-născuţii de sex masculin, la care afecţiunea manifestată clinic prin vărsături, denutriţie, deshidratare acută şi colaps, scapă nediagnosticată corect, deoarece anomaliile genitale, cele mai uşor de evidenţiat şi principalele semne obiective care orientează diagnosticul, sînt absente. La copiii care au supraviețuit după primul sau al doilea an de viață, hiperproducerea de hormoni androgeni determină — la ambele sexe — o dezvoltare corporală accentuată și accelerată. Deoarece dezvoltarea gonadelor nu are loc, datorită inhibării secreției de hormon gonadotrop, sub acțiunea excesului de hormoni androgeni, se produce pseudopubertatea precoce. Creșterea și osificarea sînt foarte accelerate. În jurul vîrstei de 10 ani, cartilajele de creștere se închid, iar procesul de creștere se oprește, înainte de a se fi atins înălțimea normală (a adultului de mai tîrziu).

La băieți, pseudopubertatea precoce este izosexuală și se manifestă sub forma unei masculinizări precoce și excesive.

La fete, excesul hormonilor androgeni duce la pseudopubertate precoce heterosexuală : umeri lați ; șoldurile înguste ; vocea groasă ; toate caracterele sexuale secundare sînt de tip masculin, cu pilozitate extrem de abundentă (fetele ajung să se bărbierească) ; dezvoltarea sînilor și menstruația nu se instalează.

În contrast cu dezvoltarea somatică, dezvoltarea psihică și intelectuală nu este accelerată.

Tratament. Metodele terapeutice propuse urmăresc restabilirea echilibrului ionic (menținerea kaliemiei sub 5,5 mEq/l și a natriemiei la peste 130 mEq/l). Se utilizează, deîndată ce diagnosticul a fost precizat :

— Dezoxicorticosteron (DOCA ; ADC) (hormon mineralocorticoid care acționează la nivelul tubilor renali, stimulînd retroresorbția sodiului și favorizînd eliminarea potasiului) în doză medie de 1,5—2,5 mg/kilocorp/24 de ore (doza optimă va fi stabilită prin tatonare). Ca tratament „de întreținere“, se fac implante de DOCA, ce se resorb treptat, asigurînd pentru un timp nevoia de dezoxicorticosteron sau prin administrare de 25 mg DOCA la 3 săptămîni, timp de 3 ani.

— NaCl în doze mari, (pînă la 5 g/24 de ore la sugari) atît prin alimentație cît și parenteral, în perfuzie de soluții hidroelectrolitice.

— Se recomandă administrarea urgentă și susținută de glucocorticoizi : hemisuccinat de hidrocortizon, supercortizol, prednison cu rezultate superioare, 9-alfa-fluorohidrocortizon. Asocierea glucocorticoizilor provoacă scăderea rapidă și masivă a 17-cetosteroizilor urinari și suprimarea, aproape completă, a activității androgenice a corticosuprarenalei. Doza inițială : 20—25 mg/zi, preferabil i.m. După ce s-a obținut scăderea 17-cetosteroizilor urinari (de obicei după 9 pînă la 10 zile de tratament) se menține o doză de întreținere de 5 mg/24 de ore i.m. sau oral. Dozele menționate trebuie „adaptate“ fiecărui caz. Sînt însă și cazuri în care se obțin rezultate foarte bune, chiar fără administrare inițială de DOCA (ADC) sau glucocorticoizi. Astfel, Seringe Ph. (1966) publică cazul unui copil care a ajuns la vîrsta de 4 1/2 ani fără să fi primit mineralocorticoizi sau glucocorticoizi, ci numai NaCl — 5 g/24 de ore și uneori chiar mai mult — de la vîrsta de 1 1/2 luni ; de abia la vîrsta de 2 ani s-a asociat un hormon glucocorticoid la tratamentul clorurosodic.

În cazurile în care tratamentul s-a făcut numai cu NaCl și DOCA, s-a observat după cîțiva ani, la băieți, un sindrom de macrogenitosomie cu pubertate precoce, iar la fetițe hirsutism puternic.

Se cunosc cazuri în care sindromul „pierderii de sare“ se ameliorează și poate să dispară spontan, pe măsură ce copilul înaintează în vîrstă. Astfel Gilbert-Dreyfus (1961) amintește cazul unui copil vindecat spontan și la care a constatat o hipertensiune arterială și o hiperaldosteronurie. Este posibil ca acest copil să se fi vindecat spontan de tulburările hidroelectrolitice, datorită unei hipersecreţii de aldosteron, care l-a salvat iniţial, dar care ulterior a determinat (sau întreţinut) hipertensiunea arterială.

În concluzie, cu o terapeutică de urgenţă şi judicios condusă (cu NaCl, DOCA şi glucocorticoizi) sugarii pot fi salvaţi. Un tratament de „întreţinere“ este necesar, dar mijloacele şi metodele terapeutice utilizate, deşi variate, sînt încă mult discutate.

Bibliografie

1. FIBIGER J. — *Hospitalstid (Danemark)*, 1 905, 13, 825, 857.
2. DEBRÉ R., SEMELAIGNE G. — *Bull. Soc. Pédiatr.* (Paris), 1925, 23, 270.
3. CONSTANTINESCU C., PETRESCU-COMAN V. — *Pediatria* (Buc.), 1956, 3, 241.
4. GILBERT-DREYFUS G. — *Ann. Endocr.* (Paris), 161, 1, 100.
5. SERINGE PH. — *Ann. Pédiat.*, 1966, 15, 673.
6. NEWNS H. — *Arch. Dis. Child.*, 1974, 49, 1, 1.
7. GEORMĂNEANU M., ROŞIANU S. — Patologia sugarului şi copilului mic, Ed. medicală, Buc., 1975, 669.
8. SAROTTI M., BIANCHI P. — *Minerva Pediat.*, 1975, 27, 31, 1 735.
9. PARTH K., BRUNEL R., SIMPRICH H., HOLZER H. — *Helv. Paediat. Acta*, 1975, 30, 487.
10. LIMAL M. J., RAPPAPORT R., LENOIR G. — *Ann. Pédiat.*, 1977, 24, 1, 49.
11. LOEUILLE A. G. — *Lille Médical*, 1978, 23, 5, 354.
12. NATOLI G., FELICI W., ANTOGNONI G., SIGNORETTI A., MOSCHINI L., SCHWARZENBERG L. T., SCIARRA F. — *Minerva Pediat.*, 1978, 30, 7, 537.
13. BAUYLEY C. C., KOMWOWER M. G., PALMER M. — *Arch. Dis. Child.*, 1978, 53, 2, 132.

Debré — Marie J.

În anul 1938, R. Debré, împreună cu J. Marie, descriu sindromul care le poartă numele, denumit încă şi *„polinevrita edematoasă“* sau *„sindromul neuro-edematos“*, ca o complicaţie în cursul sau imediat după un puseu infecţios banal, apărut la copii, în general sub vîrsta de 5 ani.

Simptomatologie.

— stare febrilă care durează de obicei cîteva zile, uneori putîndu-se prelungi pînă la 2 luni ;

— dureri vagi neuromusculare la nivelul membrelor superioare şi inferioare, urmate de pareze şi tulburări senzitive de tip polinevritic ;

— paralizii flaşte în regiunea rădăcinilor lombosacrate ;

— areflexie osteotendinoasă, apărută concomitent sau succesiv, la cele patru membre ;

— edeme importante localizate distal la membre, instalate rapid şi dureroase ; apariţia acestor edeme nu are substrat renal, hepatic sau cardiac ;

— tulburări digestive : inconstant poate apărea diaree sau constipaţie ;

— subicter evident mai ales la sclere şi mucoase ;

— alterarea stării generale (prezentă numai în cazuri rare).

Investigaţii biochimice :

— L.C.R. nu prezintă modificări biochimice importante, singura modificare putînd fi creşterea uşoară a albuminei ;

— V.S.H. moderat crescută ;

— leucocitoză moderată cu neutropenie ;

— creşterea urobilinei şi uneori şi a coproporfirinei, mai ales în cazurile în care se constată apariţia unui subicter.

Etiopatogenie. Etiologia este probabil infecţioasă, deşi nu s-a pus încă în evidență agentul cauzal. Pentru aceasta pledează apariția sindromului la copilul de orice vîrstă, dar mai ales la copilul mic și la preșcolar, cînd și incidența bolilor infecțioase este mai mare, ca și faptul că frecvența apariției acestui sindrom îmbracă uneori un caracter epidemic.

Apariția edemelor se datorează tulburărilor trofice loco-regionale neuro-vasculare și limfatice, consecutive leziunilor importante ale neuronilor vegetativi din coarnele laterale ale măduvei spinării.

Evoluție. În cele mai multe cazuni evoluția este favorabilă, regresiunea tuturor simptomelor clinice producîndu-se în 2—3 săptămîni. Alteori evoluția este lent progresivă; s-au descris și cazuri cu evoluție rapid letală.

Prognosticul, bun în marea majoritate a cazurilor este determinat de tendința la regresiunea simptomatologiei, cu „restitutio ad integrum".

Tratament. Dată fiind ipoteza infecțioasă a etiologiei, se recomandă antibioterapie, preferîndu-se antibioticele cu spectru larg de acțiune (tetraciclinele), asociate cu medicația antitermică-antiflogistică (aminofenazonă, butazolidină), neurotrofice (vitamine B_1, B_{12}, vitamina E, fosfobion) și capilarotrofice (rutozid, vitamină C, calciu).

Bibliografie

1. DEBRÉ R., MARIE J. — *Bull. Méd. Soc. Hôp.* (Paris), 1939, 25, 232.
2. CORCOS A. — *Presse méd.*, 1955, 50, 1 049.
3. ȘOFLETEA AL. — Neurologie clinică, Ed. medicală, Buc., 1967, 156.

De Toni — Debré — Fanconi

Sindromul descris de către G. de Toni (1939), R. Debré (1934) și G. Fanconi (1936) este caracterizat clinic prin asocierea constantă : nanism + rahitism vitamino-rezistent + diabet gluco-fosfoaminat.

Simptomatologie. Debutul are loc de obicei la sugarul din al II-lea semestru de viață, prin : anorexie ; vărsături ; paloare ; hipotonie ; astenie ; polidipsie și poliurie ; deshidratare acută ; febră. După acest debut puțin caracteristic, în următoarele 12—18 luni se instalează simptomatologia caracteristică.

Nanism precoce. După o perioadă de dezvoltare ponderostaturală normală în primele 5—6 luni, se instalează progresiv întîrzierea dezvoltării ponderale (deficitul ponderal ajunge pînă la 30%) și staturală (deficit statural variabil între 2 și 21%).

Rahitism. Evident clinic de abia după vîrsta de 10—12 luni, rahitismul are o topografie particulară : craniul este de obicei puțin afectat, în timp ce membrele și toracele prezintă importante modificări morfologice. La adult aceleași leziuni determină osteomalacia.

Dureri osoase de intensitate medie ; apar intermitent și sînt localizate mai ales la nivelul extremităților și coloanei vertebrale.

Polidipsie și poliurie. Prezente încă de la debut, se accentuează progresiv și regresează după o perioadă variabilă de timp dar nu revin niciodată la normal.

Hipotonie musculară generalizată dar moderată ; mișcările sînt lente, greoaie, iar abdomenul este balonat. Frecvent se constată constipație.

Manifestări oculare sub formă de retinită pigmentară sau de cataractă congenitală.

Examenele de laborator evidenţiază unele elemente caracteristice sindromului :

— hipofosfatemie (sub 18—20 mg/l), insoţită de hiperfosfaturie, ambele responsabile, cel puţin în parte, de demineralizarea osoasă şi apariţia rahitismului (la copil) şi osteomalaciei (la adult) precum şi a asteniei şi hipotoniei generalizate ;

— fosfatazele alcaline crescute ;

— hiperaminoacidurie globală, fără creşterea aminoacizilor în plasmă ;

— glicozurie (5—10 g/zi) fără hiperglicemie şi cu testul hiperglicemiei provocate normal ;

— corpi cetonici urinari prezenţi ;

— hipokaliemie determinată de pierderea renală crescută de kaliu (determină tulburări paretice şi electrocardiografice) ;

— uricozurie crescută cu uricemie normală ;

— acidoză hipercloremică, prin tulburarea reabsorbţiei tubulare proximale a bicarbonaţilor ;

— hipercalciurie importantă ;

— clearance-ul BSP diminuat.

Examenele radiologice ale sistemului osos pun în evidenţă leziuni caracteristice rahitismului şi osteomalaciei, precum şi deformări osoase importante.

Anatomie patologică. Biopsia renală arată integritatea rinichiului la copil. Uneori însă, şi mai ales la adulţi, cercetările histologice relevă un deficit global al activităţii enzimatice la nivel renal.

Biopsia osoasă confirmă rahitismul, respectiv osteomalacia, prin existenţa a numeroase travee osoase cu ţesut osteoid în exces, ca tulburare de mineralizare osoasă cronică.

Etiopatogenie. Etiologia este necunoscută. Deşi nici patogenia nu este total lămurită, se poate totuşi accepta că apariţia sindromului se datorează unei leziuni primitive a tubilor renali (este deci o tubulopatie renală) de origine enzimatică. Funcţional, aceasta se traduce printr-o insuficienţă a tubului proximal, care devine incapabil să realizeze retroresorbţia glucozei, bicarbonaţilor, fosfaţilor şi aminoacizilor, favorizînd prin aceasta eliminarea lor urinară, în cantitate importantă.

Resorbţia glucozei, a majorităţii aminoacizilor, a fosfaţilor, sodiului, potasiului, precum şi a citraţilor este mult redusă. Ionul Cl^- trece mai uşor prin peretele tubular şi determină acidoză hipercloremică. Deoarece odată cu resorbţia tubulară a electroliţilor scade şi resorbţia apei, apare poliurie.

Eliminarea renală continuă şi crescută a unor elemente indispensabile creşterii şi dezvoltării copilului (aminoacizi ; glucoză ; calciu ; fosfaţi) determină apariţia nanismului. Hipofosfatemia determinată de resorbţia tubulară insuficientă a fosfaţilor, împreună cu acidoza, duc la osteomalacie.

Din punct de vedere etiopatogenic, sindromul de Toni-Debré-Fanconi, poate îmbracă două aspecte :

1. tipul complet, în care simptomatologia clinică şi bioumorală corespunde formei devenite clasice, descrisă de autori încă din 1933 ;

2. tipul incomplet, în care tulburarea retroresorbţiei renale este selectivă.

Tipul complet, la rîndul său, cuprinde două forme :

a) forma aparent primitivă (idiopatică), întîlnită atît la adult cît şi la copil, manifestată clinic şi biologic ca osteomalacie (la adult) sau ca rahitism vitamino-rezistent (la copil) de cauză necunoscută ;

b) forma secundară, în care apariţia sindromului se instalează secundar unor cauze etiologice diverse, din care amintim : cistinoza ; tirosemia ; glicogenoza hepatică ; galactozemia ; maladia Wilson ; intoleranţa ereditară la fructoză ; hipertiroidie ;

intoxicaţia cu metale (cadmiu, plumb, mercur, uraniu) sau cu medicamente (tetraciclină alterată, azathiaprină) ; mielomul multiplu ; sindromul Sjögren ; cancerul vezical.

Sindromul de Toni-Debré-Fanconi poate fi şi incomplet, atunci cînd retroabsorbţia tubulară deficitară interesează numai unele din componentele filtratului renal, astfel :

— forma de diabet gluco-fosfo-aminat, fără acidoză (descrisă de Dent şi Kyle) ;

— forma de diabet fosfo-glucidic (descrisă de Mac Cune) ;

— forma de diabet fosfo-aminat (descrisă de Jonxin, Wallgren şi Nicola) ;

— forma de diabet gluco-aminat (descrisă de Juillard şi Fischer).

Sindromul are caracter ereditar şi se transmite după modul recesiv autosomal, aşa încît cele mai multe cazuri sînt sporadice ; s-au descris şi cazuri cu transmitere dominantă, afectînd cîteva generaţii succesive.

Evoluţia şi prognosticul sînt variabile. Cazurile severe evoluează către insuficienţă renală progresivă, deseori mortală. De obicei însă, evoluţia este lungă şi favorabilă, nu prin vindecare cu „restitutio ad integrum“ ci prin stabilirea unui echilibru „patologic“ în homeostazia organismului, compatibil cu o supravieţuire de zeci de ani.

Tratament. Nu există tratament etiologic.

Tratamentul simptomatic urmăreşte corectarea pierderilor urinare de electroliţi, aminoacizi şi glucoză, precum şi a rahitismului vitamino-D-rezistent. Rezultatele terapeutice sînt în ansamblu nesatisfăcătoare.

Administrarea penicilaminei pare să aibă efect favorabil, prin diminuarea piruvicemiei şi a aminoaciduriei, ca şi prin creşterea rezervei alcaline.

Rezultate favorabile asupra funcţiei tubulare renale par să aibă şi substanţele anabolizante hormonale, de tipul metiltestosteronului.

Ca tratament antirahitic se folosesc :

— vitamina D_2 şi calciu în doze mari şi repetate ;

— soluţii alcalinizante (citrat de sodiu, de potasiu).

Bibliografie

1. DE TONI — *Acta Paediat.*, 1933, 16, 470.
2. NICOLA P., AMBOSINO C., PAVESIO D., CAMPADELLO G. — *Minerva Pediat.*, 1964, 17, 87.
3. FANCONI G., WALLGREN A. (sub redacţia) — Manual de pediatrie. Ediţia VII-a (traducere), Ed. medicală, Buc., 1965, 184, 745.
4. ROSSI N., BIANCHI P. — *Minerva Pediat.*, 1975, 27, 22, 1 242.
5. RAWLINGS W. Jr., GRIFFIN J., DUFFY TH., HUMPHREY R. — *New Engl. J. Med.*, 1975, 25, 1 351.
6. ROYER P. — Nefrologie pédiatrique, Ed. Flammarion, Paris, 1975, 77.
7. SIAME J. L., SEBERT L. J., DELACAMBRE B., D'ESHOUGUES R. J. — *Lille médical*, 1978, 23, 6, 428.

Devic — Bussy — Gardner

În anul 1912, Devic şi Bussy fac prima descriere a sindromului ; ulterior, în anul 1953, Gardner aduce o serie de precizări şi completări, lărgind atît cadrul simptomatic cît şi anatomopatologic al sindromului, definindu-l ca o atingere complexă neuromezodermică şi endodermică, iar clinic caracterizat prin triada simptomatică : polipoză rectocolică, chisturi sebacee şi epidermoide, osteoame ale feţei sau mai rar ale oaselor lungi.

Sindromul este rareori întîlnit la copii, chiar şi la cei mari ; se întîlneşte de obicei la adulţii tineri. Numărul cazurilor publicate pînă în anul 1976 era de 150.

Simptomatologie.

Polipoza rectocolică, asociată excepţional şi cu polipoză gastroduodenală, este descoperită tardiv la adolescenţi sau la adulţii tineri, cu ocazia unor melene sau a unor diarei recidivante. Polipii sînt sesili sau pediculaţi, de mărimi variabile (de obicei de mărimea unei alune) rareori izolaţi, de cele mai multe ori multipli, dispuşi de-a lungul colonului, pînă la rect. Datorită vascularizaţiei abundente şi expunerii la traumatisme minore dar permanente, polipii pot sîngera foarte uşor, provocînd fie hemoragii masive recidivante — în timpul sau între defecaţii — fie sîngerări mici, continue sau repetate. În afară de sîngerări, bolnavii pot prezenta diarei repetate şi dureri abdominale difuze.

Tumori osoase rezultate din proliferarea localizată, mergînd de la simple densificări osoase pînă la osteoame rotunde, policiclice, dense, cu contur net. Respectă periostul şi sînt vizibile macroscopic, mai ales la oasele feţei (frontal, intrasinusal, mandibular) şi excepţional la nivelul oaselor membrelor.

Atunci cînd osteomul se localizează la nivelul osului frontal poate determina apariţia exoftalmiei unilaterale.

Tumori cutanate sub formă de chisturi sebacee şi epidermoide, apărute de cele mai multe ori de la naştere, ca prime semne de boală, sînt localizate mai ales la cap, gît, trunchi, braţe.

Tumori dermoide, cu aspect fibromatos şi topografie variată : pe cicatricele postoperatorii ; în peretele abdominal (cu tendinţă infiltrativă, putînd compromite prin compresiune unele organe abdominale). Sînt de natură benignă şi pot fi extirpate cu uşurinţă pe cale chirurgicală. În cazuri excepţionale pot degenera malign.

Alte anomalii asociate inconstant :

— anomalii dentare : dentiţie friabilă ; carii precoce ; dinţi supranumerari ;

— tumorete musculare (leiomioame) numeroase, localizate mai ales în musculatura abdominală ;

— fibroză intraperitoneală, capabilă să determine uneori fenomene de compresiune intraabdominală ;

— nevi pigmentari toracici ;

— neurofibroame ;

— îngroşarea periostală a tibiei şi peroneului ;

— hiperkeratoză palmo-plantară ;

— acrocianoză.

Examene radiologice. Radioscopia gastrointestinală baritată, cu contrast simplu sau dublu, precum şi rectosigmoidoscopia, pun în evidenţă numeroase zone lacunare, corespunzătoare polipilor şi uneori chiar o invaginaţie subacută.

Anatomie patologică. Din punct de vedere histopatologic se vorbeşte de o poliadenomatoză rectocolică, în care coexistă tumori adenomatoase cu tumori ale liniei conjunctive şi cu leziuni ectodermice.

Examenul macroscopic al tubului digestiv evidenţiază numeroşi polipi, cei mai mulţi de mărimea bobului de fasole, pediculaţi şi foarte bogat vascularizaţi (adevărate adenoame polipoase), unii din ei cu leziuni hemoragice. Numărul lor este mare şi sînt repartizaţi neuniform pe toată mucoasa colonului, rectului şi cecului.

La examenul microscopic apar leziuni celulare ale mucoasei colonului, sigmoidului, rectului. Mucoasa colonului este afectată în întregime, aşa încît, în realitate, nu există forme segmentare (dacă există la un moment dat, ele reprezintă doar o etapă evolutivă spre generalizare).

Etiopatogenie. Etiologia nu este cunoscută.

Se consideră a fi vorba de o afecţiune precanceroasă (numeroase cazuri urmărite timp îndelungat au degenerat malign) iar transmiterea ereditară a bolii se face după modul autosomal dominant, cu penetranţă variabilă, în general crescută (majoritatea bolnavilor purtători ai genei patologice vor manifesta clinic boala). În unele cazuri s-a dovedit şi caracterul familial. Sînt afectate în aceeaşi măsură ambele sexe.

Evoluţia şi prognosticul sînt în general severe, determinate pe de o parte de posibilitatea degenerării maligne a polipilor, pe de altă parte de declanşarea unor hemoragii mari, capabile să pună în pericol viaţa bolnavului. Anemia posthemoragică apare în toate cazurile, chiar şi în cele cu hemoragii digestive mici dar repetate.

Tratament. Datorită întinderii mari a zonei de implantare a polipilor (de la cec pînă la rect) şi numărului mare al acestora, exereza chirurgicală nu este posibilă. Se intervine chirurgical ori de cîte ori hemoragia digestivă nu poate fi oprită prin mijloace medicale sau cînd, datorită polipilor multipli învecinaţi, se produce un obstacol mecanic important în calea bolului fecal. În cazul malignizării polipilor se face colectomie totală, cu anastomoză ileorectală, deşi aceasta este o operaţie infirmizantă. Colectomia segmentară pentru polipoza limitată, cîndva recomandată, este considerată astăzi a fi o eroare terapeutică, datorită caracterului difuz al procesului edematos.

În lipsa acestor complicaţii majore se va corecta anemia secundară prin medicaţia antianemică obişnuită.

Bibliografie

1. REVAULT P. M. — Syndromes en ophtalmologie, Guide-Dictionnaire, Ed. Doin-Doren, Paris, 1970, 97.
2. RIEDE L., DAR W. — *Z. ärztl. Fortbild.*, 1971, 65, 17, 927.
3. SMITH W. D., MALVAR R. P., SHINDO K. — *Dis. Colon. Rect.*, 1972, 15, 4, 301.
4. VULCAN P. — *Dermatovenerologia*, 1976, 21, 3, 169.
5. PIUSAN CH., RISBOURG B., LAUREAN E., REGUET C., VAN PAPERINGHE M. — *Méd. infant.*, 1977, 84, 3, 315.
6. LOYGUE J. M. — *Bordeaux Médical*, 1978, 11, 5, 355.

Di George

Sindromul descris de către A. M. Di George în anul 1968, denumit adesea şi *„aplazia congenitală timică“*, reprezintă una din formele de deficit imunitar caracterizat clinic prin susceptibilitate crescută la infecţii + convulsii hipocalcemice + malformaţii congenitale diverse iar anatomopatologic prin absenţa congenitală a timusului şi a glandelor paratiroide. Deşi primele observaţii datează din 1927, este meritul lui Di George de a fi evidenţiat interesul imunologic al acestui sindrom.

Simptomatologie. Chiar din primele săptămîni de viaţă copiii prezintă o *tendinţă evidentă la infecţii* respiratorii recurente (rinofaringite ; otite ; bronhopneumopatii), digestive (diaree infecţioasă, acută sau cronică) şi cutanate (piodermite ; furunculoze), produse în special de virusuri şi fungi şi mai puţin de bacterii.

Hipoparatiroidism congenital cu tetanie neonatală. Chiar din primele zile de viață, copiii prezintă convulsii generalizate, rezistente la administrarea de barbiturice, dar care cedează ușor la administrare de calciu ; ele domină tabloul clinic și sînt primele care atrag atenția asupra unei stări patologice a nou-născutului.

Malformații congenitale diverse :

— cardiace : arc aortic dublu ; dextrorotație ; comunicare interatrială sau interventriculară; tetralogie Fallot ; întoarcere venoasă pulmonară anormală ;

— micrognatism ;

— hipertelorism moderat (uneori) ; fante palpebrale antimongoloide ;

— fistulă traheo-esofagiană ;

— atrezie de esofag ;

— urechi mici sau jos implantate.

Cercetarea stării imunologice a organismului indică :

— numărul limfocitelor circulante este normal sau ușor scăzut ; există numai limfocite B, a căror maturație se efectuează normal ; nu există însă limfocite T ;

— titrul imunoglobulinelor serice este normal ; deficitul imunitar nu este de natură umorală, ci celulară ;

— testele de cercetare a imunității celulare (hipersensibilitate întîrziată ; testul de transformare limfoblastică ; rejecția homogrefei) sînt negative ;

— răspunsul imunitar la vaccinări este negativ ; ele nu determină deloc, sau în foarte mică măsură, creșterea titrului de anticorpi specifici.

Examenele biochimice evidențiază constant hipocalcemie persistentă, chiar din primele zile de viață și hiperfosfatemie.

Examenul anatomopatologic confirmă aplazia timică și paratiroidiană ; biopsia ganglionară evidențiază zone paracorticale slab dezvoltate, cu puțini centri germinativi și cu număr redus de limfocite mici. Aceleași modificări se întîlnesc în ganglionii limfatici și în pulpa albă a splinei.

Etiopatogenie. Sindromul Di George este foarte rar întîlnit în practica medicală, numărul cazurilor publicate pînă în 1977 nedepășind cifra de 50. El reprezintă un model calitativ de deficit al imunității „timico-dependente“, mediată de celule (limfocite mici), în timp ce numărul de limfocite este normal iar imunitatea umorală este intactă. Aceasta arată că timusul este indispensabil în formarea imunitară a limfocitelor și că imunitatea umorală specifică nu se poate exprima în absența celulelor imunologic competente. Absența congenitală a timusului și a paratiroidelor se datorează probabil unei embriopatii, care atinge dezvoltarea celui de al 3-lea și al 4-lea arc branhial (din care se dezvoltă aceste organe) între a 6-a și a 8-a săptămînă de viață embrionară.

În plus, se mai găsesc defecte și în dezvoltarea altor organe cu origine embriologică comună : absența istmului glandei tiroide ; anomalii ale arcului aortic și ale inimii.

Absența timusului antrenează un defect major de maturație a liniei limfocitare T. Limfocitele circulante reduse la număr sau normale sînt însă total nefuncționale și imature. Titrul de hormoni timici este nul.

Linia limfocitară B este normală, cu titrul de imunoglobuline normal, dar cu defect de sinteză de anticorpi (evidentă mai ales prin lipsa de AC specifici după vaccinări).

În afara formei imunodeficitare complete sus-prezentată, există și o formă incompletă, în care există deficit calitativ și cantitativ parțial al limfocitelor T, deficit destul de greu de pus în evidență prin mijloacele actuale de investigație.

Nu s-au descris forme familiale ale sindromului Di George, toate cazurile publicate apărînd sporadic. Cercetările genetice au fost totdeauna infructuoase.

Evoluția și prognosticul sînt severe. Susceptibilitatea la infecții determină, mai devreme sau mai tîrziu, decesul acestor copii, de obicei pînă la vîrsta de 6 ani, printr-o infecție bacteriană, micotică, parazitară sau virotică (de multe ori rujeolă, varicelă etc.).

Dar decesul poate surveni rapid și prin cardiopatia congenitală sau prin insuficiența paratiroidiană asociate.

Tratament.

Singurul tratament eficient, deși insuficient verificat în practică, este transplantul de țesut timic fetal și de paratiroide. Rezultatele favorabile se datorează stabilirii competenței imunologice prin transplant ; starea clinică a bolnavului, rezistența la infecții și răspunsurile imune se ameliorează după transplant. Dar, ca în orice transplant, și aici se pune problema apariției fenomenului de „respingere". Din acest motiv, în ultimul timp se recurge la administrare de extracte timice sau de hormoni timici de sinteză, acestea nepunînd probleme de „rejet".

Convulsiile cedează ușor la administrarea parenterală de calciu (gluconic ; clorat).

Atît în formele complete cît și în cele incomplete ale bolii, sînt contraindicate transfuziile de sînge și vaccinările cu virus viu (B.C.G., antipoliomielitic, antivariolic, antirujeolic).

Bibliografie

1. DI GEORGE A. M. — *Birth defect*, 1968, 4, 116.
2. PETERSON R. D., COOPER M. D., GOOD R. A. — *Amer. J. Med.*, 1965, 38, 579.
3. NELSON W., WAUGAN V., McKAY J.— Textbook of pediatrics, Ediția IX-a, Ed. Saunders, Philadelphia-Londra-Toronto, 1969, 480.
4. NEZELOF C. — *Rev. Prat.*, 1970, 25, 3 829.
5. PABST H. F., WRIGHT C. W., LERICHE J., SIEHM R. E. — *Amer. J. Dis. Child.*, 1976, 130, 3, 316.
6. LE GALL E., COUTEL J. — *Ann. Pédiat.*, 1977, 24, 3, 241.
7. RIGAL D. — *Méd., et Hyg.*, 1978, 36, 1 280, 117.

Di Guglielmo

În anul 1926, G. Di Guglielmo descrie un sindrom clinic și hematologic rar, caracterizat printr-o proliferare eritroblastică medulară cu eritrocite imature și anemie. Sindromul este cunoscut și sub denumirile de : *„mieloză eritremică acută", „eritremie acută", „eritromieloză acută", „eritroblastoză acută", „entroblastoză malignă".*

Simptomatologie. Această anomalie mieloproliferativă evoluează în trei stadii și anume :

1. Stadiul de proliferare eritroblastică sau de mieloză eritremică.

2. Stadiul de proliferare mixtă eritroblastomieloblastică sau de eritroleucemie.

3. Stadiul de proliferare mieloblastică sau de leucemie mieloblastică acută.

În ansamblu, manifestările clinice sînt reduse și nespecifice. În mod frecvent bolnavii prezintă : febră ; paloare și astenie (ca expresie clinică a pancitopeniei) ; anorexie ; tahicardie ; hepato- și splenomegalie ; adenopatii cervicale, axilare, inghinale ; sindrom hemoragipar manifestat prin epistaxis, echimoze sau sîngerări la locul injecţiilor.

Manifestările hematologice sînt constante şi semnificative ; ele sînt singurele care orientează diagnosticul. În sîngele periferic se constată :

— anemie severă normo- sau hipocromă ; hematiile scad la valori foarte reduse, de multe ori chiar sub 1 500 000/mm^3. Frecvent se constată anizocitoză, poichilocitoză şi corpi Jolly în periferie ;
— reticuloză crescută (în jur de 25%) ;
— eritroblaşti, peste 5% ;
— leucopenie moderată sau severă (în jur de 3 000 leucocite/mm^3) ;
— trombopenie moderată (sub 100 000 trombocite/mm^3).

Mielograma evidenţiază aspectul de „măduvă albastră megaloblastică“, cu numeroşi megaloblaşti bazofili, mai rari promegaloblaşti şi foarte rari mieloblaşti atipici, dintre care unii conţin corpi Auer.

Hiperplazia eritroblastică este marcată (ca în anemiile hemolitice) cu celule de tip megaloblastic şi cu numeroase anomalii nucleare : cei mai mulţi eritroblaşti prezintă numeroase mitoze.

Eritroblaştii au aspect megaloblastic, asemănător celor din anemia Biermer. Nucleolii acestor elemente sînt adesea polisegmentaţi, traducînd o tulburare profundă a maturaţiei celulare.

În etapa iniţială apare eritroblastoza, care persistă tot timpul evoluţiei ; ulterior apar şi celule leucozice care cresc numeric şi ajung să predomine asupra eritroblaştilor.

Se mai constată creşterea bilirubinemiei libere în sînge, datorită hemolizei intramedulare foarte active. Totodată reticulocitoza este redusă, traducînd slaba regenerare eritrocitară, iar sideroblaştii sînt numeric crescuţi, prin neutilizarea fierului.

Etiopatogenie. Etiologia nu este precizată.

Pentru caracterul neoplazic (proliferare dezordonată şi ireversibilă a elementelor sanguine) sindromul Di Guglielmo se încadrează în rîndul leucozelor ; nu se mai face distincţie netă între acest sindrom şi leucemii, deoarece s-a constatat că mulţi bolnavi debutează cu sindrom Di Guglielmo pentru a ajunge rapid la tabloul clinic şi hematologic tipic al leucemiilor. În lumina acestor observaţii, se susţine de mulţi cercetători că acest sindrom reprezintă numai o modalitate de debut a leucemiei.

Megaloblastoza apare ca rezultat al acţiunii unor stimuli neoplazici necunoscuţi (posibil iradiaţii ; agenţi toxici sau virali) care acţionează la nivelul lanţului de sinteză a acizilor nucleici. Sub influenţa factorilor carcinogenetici şi în prezenţa unor tulburări enzimatice (deficit în enzimele necesare biosintezei globinei şi hemului) se formează generaţii noi de celule din seria eritrocitară sau mai exact noi clone patologice de megaloblaşti, modificate morfologic. În final este afectată şi seria albă, ajungîndu-se la o adevărată leucoblastoză.

Constatarea unor aspecte de malignitate, chiar de la nivelul celulei suşe — hemohistioblast — manifestate histologic sub forma de nucleoli şi corpi Auer, precum şi prezenţa de atipii la nivelul megacarioblaştilor au permis să se emită o nouă ipoteză (Aprihăneanu şi colab., 1974), după care modificările genetice ale hemohistioblastului, ca precursor al tuturor seriilor celulare, ar constitui „primum movens“ al bolii. Hemoliza importantă, existentă în stadiul incipient al evoluţiei, se datorează distrucţiei precursorilor hematiilor şi nu atît hematiilor normale (durata de viaţă a acestora este foarte puţin redusă faţă de cea a elementelor normale) urmată de excreţia precoce a pigmentului hematic, care nu poate fi reutilizat la sinteza hemoglobinei.

Cercetările genetice au pus în evidență, în unele cazuri, modificări inconstante și nespecifice ale cariotipului în grupul cromozomal G. Pentru substratul etiopatogenic comun, există astăzi tendința de a încadra în sindromul Di Guglielmo și acele stări clinice cunoscute sub denumirile de „anemie acrestică“ sau de „anemie megaloblastică refractară“.

Evoluție. Evoluția clinică este severă și se manifestă sub forma unui sindrom septic grav, cu sfîrșit rapid letal în cîteva luni.

Tratament. Nu există tratament specific.

Anemia este rezistentă la tratamentul cu fier și cu vitamina B_{12}.

Singurele recomandări terapeutice constau în administrare de hormoni corticosteroizi sub protecție de antibiotice (pentru a preveni apariția infecțiilor supraadăugate) și transfuzii repetate de sînge. Ca în toate afecțiunile neoplazice și aici efectul acestei terapeutici este numai paleativ, reușind numai să amîne sfîrșitul.

Bibliografie

1. DI GUGLIELMO G. — *Boll. Soc. med. chir.*, 1926, 1, 665.
2. CĂRUNTU F., JIPA G. — Diagnosticul practic al bolilor febrile, Ed. medicală, București, 1964, 413.
3. POPESCU R. E. — Hematologie clinică, Ed. medicală, București, 1966, 166.
4. DEBRAY J. — *Gaz. méd. France*, 1968, 75, 14.
5. BELLU C., RUSSE E., GORE A., DIRINA N. — *Pediatria*, București, 1970, 3, 253.
6. APRIHĂNEANU D., POPOVICI S. — *Med. Int.*, 1974, 26, 1, 115.

Down

Sindromul descris de J. L. Down în anul 1886, ca un ansamblu malformativ al sugarului și copilului, a rămas neexplicat etiopatogenic pînă în anul 1959, cînd Lejeune, Gautier și Turpin au demonstrat că este datorat prezenței unui mic cromozom acrocentric, suplimentar cromozomului 21, realizînd anomalia genetică cunoscută sub denumirea curentă de *„trisomie 21“*. Din punct de vedere clinic, sindromul Down este caracterizat prin prezența unei dismorfii particulare și a unei întîrzieri mintale, iar din punct de vedere genetic prin existența unei aberații cromozomale numerice. Sindromul mai este cunoscut și sub alte denumiri: *„mongoloism“*, *„idioția furfuracee Lequin“*, *„idioția mongoloidă“*, *„sindromul de acromicrie congenitală“*.

Simptomatologie :

Dismorfia reprezintă o asociere de numeroase anomalii constituționale ce interesează majoritatea aparatelor și organelor. Cele care conferă aspectul caracteristic, cunoscut sub denumirea de *„facies mongoloid“* sînt ale masivului cranio-facial, constînd în :

1 — microcefalie și brahicefalie ;

2. — față rotundă, plată, fără proeminența pometților (hipoplazia maxilarului) și a piramidei nazale ;

3. — nas turtit, gros, cu rădăcina ștearsă, datorită hipoplaziei piramidei nazale ;

4. — hipertelorism și epicantus ;

5. — globi oculari relativ mici, mai ales datorită hipoplaziei orbitare ;

6. — fantă palpebrală oblică în sus și în afară ;

7. — lăcrimare continuă ; conjunctivă palpebrală în permanență hiperemiată ;

8 — pupile situate median față de axul orbitei, realizînd uneori aspectul unui veritabil strabism ;

9 — cataractă congenitală (inconstant); pete iriene de culoare alb-cenuşie;

10 — gură mică, permanent intredeschisă;

11 — macroglosie, limba fiind plicaturată sau scrotală; de multe ori are aspectul de „limbă geografică";

12 — hipoplazia ambelor maxilare; boltă ogivală;

13 — hipertrofia gingiilor; întîrzierea erupţiei dentare; distrofii dentare (dinţi prematur cariaţi); oligodonţie; implantare vicioasă;

14 — buza inferioară groasă, răsfrîntă în jos;

15 — salivare abundentă;

16 — urechi displazice, mici, asimetrice, implantate neregulat; pavilionul urechii nu este decît parţial lobulat iar conductul autidiv extern este îngust;

12 — gîtul este scurt şi gros; pielea regiunii cefei este abundentă, flască.

— *Anomalii toracice:* torace cu bază largă şi mameloane plate; coaste displazice.

II — *Anomalii abdominale.* Hipotonia musculaturii face ca abdomenul să fie mare, flasc, frecvent cu hernia liniei albe şi mai ales hernie ombilicală.

M — Importante şi variate sînt anomaliile extremităţilor:

— membre scurte, contribuind la aspectul general „hipostatural", pe care-l au bolnavii;

— mîinile sînt mici, cu degete divergente; degetele II, III, IV sînt aparent egale ca lungime, în timp ce celelalte două sînt mai scurte, uneori şi incurbate (clinodactilie);

— pliul palmar transvers este unic şi se întinde pe distanţa celor patru degete (de la index la inelar).

Frecvent se constată şi anomalii ale dermatoglifelor: bucle radiale cvasinormale, dar cu număr foarte crescut de creste papilare; triradius în poziţie centrală.

Şi la membrele inferioare se întîlnesc acelaşi tip de anomalii ca şi la cele superioare: degete scurte, divergente (mai ales halucele); există în plus, dar numai în unele cazuri, sindactilie.

Toată musculatura organismului este hipotonă. Hipotonia, împreună cu hiperlaxitatea articulară, permite acestor copii să realizeze cu multă uşurinţă, părînd că le face chiar plăcere, ducerea piciorului la gură.

Intîrzierea dezvoltării mintale constituie o tulburare constant întîlnită şi în diverse grade de intensitate, la bolnavii cu sindrom Down; ea merge de la o întîrziere mintală moderată pînă la idioţie, coeficientul de intelect (Q I)* fiind, în cele mai multe cazuri, în jur de 35—50 şi numai în cazuri severe, de 25.

Foarte rar, intelectul acestor bolnavi poate fi normal sau foarte discret afectat, aceasta depinzînd de modalitatea de realizare a anomaliei genetice (la cei cu mozaicism, în trisomiile parţiale).

Întîrzierea mintală este însoţită şi de cea motorie. Chiar de la naştere se constată lipsa reflexului Moro. Ulterior statul în şezut, în picioare şi mersul sînt mult întîrziate, iar cînd se realizează lasă aspectul de multă nesiguranţă şi instabilitate.

Copiii dovedesc un dezinteres permanent pentru ceea ce-i înconjură (chiar şi pentru jucării).

---

* Sub denumirea de indice de inteligenţă (quotient intelectual) Q I se defineşte raportul dintre vîrsta mentală şi cea cronologică, după formula:

$$QI = \frac{\text{Vîrsta mentală} \times 100}{\text{vîrsta cronologică}} \qquad \frac{300}{24}$$

Valorile situate sub 30 definesc idioţia, cele între 30 şi 50 sînt caracteristice imbecilităţii, iar indicele variind între 50 — 70 desemnează debilitatea mintală. Se consideră că un indice de inteligenţă care se situează între 70 şi 90 caracterizează lentoarea psihică (lentoarea în gîndire).

Comportamental, copiii pot fi docili, afectuoşi, veseli sau mai rar, agresivi, iritabili.

Limbajul şi memoria se dezvoltă tardiv şi lent, ajungînd să se plafoneze la un moment dat (nu vor reuşi să spună poezii, să înveţe, să scrie, să deseneze).

Ceea ce frapează la unii din aceşti bolnavi este marea sensibilitate pentru muzică şi dans, dar nu şi în sensul interpretării lor, de care sînt incapabili.

Anomalii asociate inconstant. Din ce în ce mai frecvent se constată asocierea la simptomatologia de mai sus, a anomaliilor congenitale cardiace, în ordinea descrescîndă a frecvenţei lor menţionîndu-se : canal atrio-ventricular ; persistenţa canalului arterial ; tetralogia Fallot ; comunicare interatrială sau interventriculară ; atrezie tricuspidă. Sindromul Down poate coexista la unii bolnavi cu sindromul Klinefelter, asociindu-se în aceste cazuri simptomatologiei de mai sus şi cele ce ţin de cealaltă anomalie genetică (vezi acest sindrom).

Inconstant se mai pot asocia anomalii renale, gastrointestinale şi pancreatice.

Examenele radiologice pun în evidenţă multe din anomaliile osteoarticulare şi cardiovasculare. Frecvent se constată displazia bazinului, cu proeminenţa laterală a oaselor iliace şi micşorarea unghiului acetabular.

Examenul extremităţilor evidenţiază anomaliile digitale, de poziţie sau de conformaţie.

Examenele de laborator, deşi nu indică modificări caracteristice sindromului, pun în evidenţă variate perturbări bioumorale, toate influenţînd negativ dezvoltarea SNC şi a celorlalte funcţii ale organismului.

Se constată :

— disglobulinemie, cu hiperbeta- şi gamaglobulinemie ;

— reducerea concentraţiei esterazelor serice ;

— hiperconcentraţia aminoacizilor dicarboxilici în L.C.R. ;

— niveluri crescute ale fosfatemiei alcaline în hepatocite şi în agranulocitele tinere ;

— creşterea G-6. P. D. serice ;

— glicogenul leucocitar crescut ;

— galactochinază serică crescută ;

— fosfohexochinază eritrocitară crescută ;

— scăderea titrului serotoninei serice şi plachetare ;

— eliminare urinară crescută de triptofan şi de acid uric.

Etiopatogenie. Sindromul Down reprezintă una din cele mai frecvente boli cu determinism genetic. Se consideră astăzi (Maximilian C. şi colab., 1977) că în medie, la fiecare 650 nou-născuţi unul are acest sindrom ; există o uşoară predominanţă la fete (53—57%).

Că sindromul Down este condiţionat de o trisomie 21, a fost dovedit din anul 1959, dar în 1977 (Hagemeiger şi Smith) demonstrează că această condiţionare este datorată trisomiei unei părţi specifice a cromozomului 21 sau 21 q 22.

Există însă mai multe varietăţi de aberaţii genetice.

1. Trisomia 21 liberă (întîlnită în circa 95% din cazuri).

2. Trisomia 21 prin translocaţie (în 3% din cazuri).

3. Trisomia 21 şi mozaicism (în 2% din cazuri).

1. *Trisomia liberă.* Cariotipul în aceste cazuri este normal. Incidenţa acestei forme de trisomie depinde de vîrsta mamei :

— o mamă sub 20 de ani are riscul de 1 la mie de a da naştere unui copil mongoloid, în timp ce la o mamă în vîrstă de peste 40 de ani, acest risc ajunge la 20 la mie ;

— o mamă care are un copil mongoloid (care nu are nimic patologic genetic) prezintă riscul de 10—20 la mie de a avea următorul copil mongoloid.

Formula cromozomică este de 47 XX sau 47 XY.

2. *Trisomia 21 prin translocație* de fragmente între cromozomii 21 și cei din grupa D (cromozomii 13, 14, 15) sau din grupa G (cronomozomii 22, 23) prin mutație spontană sau mai rar, moștenită de la mamă. Formula cromozomială în aceste cazuri este de 45 cromozomi, avînd doar un singur cromozom 21.

La părinții acestor copii cariotipul este normal în 1/3 din cazuri. Cînd tatăl este purtătorul acestei varietăți de translocație, riscul la viitorul copil va fi de 5%, iar cînd purtătoarea este mama, riscul ajunge pînă la 10%.

3. *Trisomia 21 cu mozaicism,* de obicei diplo-21 sau triplo-21, în care coexistă populații celulare cu aceeași origine zigotică, dintre care unele au cariotipul normal, altele cu trisomie 21. Și în această varietate de trisomie, riscul viitoarelor sarcini, la o mamă care a născut un astfel de copil este crescut, iar dacă unul din părinți este purtătorul trisomiei 21 cu mozaicism, riscul crește considerabil.

S-au incriminat numeroși factori favorizanți ai apariției sindromului Down. Dintre ei se detașează net vîrsta înaintată a mamei; vîrsta tatălui nu joacă nici un rol în acest determinism. Statistici mari au notat că frecvența mongoloismului este de 1/2 000 de nașteri pentru mamele sub 30 de ani, dar ajunge la 1/50 pentru copiii născuți din mame aflate la vîrsta premenopauzei. Riscul de a aduce pe lume un copil bolnav cu trisomie 21 este foarte crescut cînd mama transmite anomalia (10—15%), iar cînd transmițătorul este tatăl, riscul este mai redus (sub 5%); această diferență ar fi explicată prin existența unei opriri precoce a dezvoltării bolii dacă anomalia este de origine paternă, poate din cauza existenței spermatogenezei reduse la bolnavii purtători ai anomaliei și implicit a șanselor de procreare mult scăzute. Spre deosebire de bărbați, femeile cu sindrom Down sînt fertile.

Printre alți factori incriminați, cel puțin ca favorizanți, în apariția mongoloismului, în afara vîrstei înaintate a mamei, mai amintim:

— evoluția nefavorabilă a sarcinii;

— hipertensiunea arterială a mamei în perioada sarcinii;

— hipotiroidia mamei;

— întîrzierea mintală, anomaliile neoplazice sau diverse anomalii congenitale ale mamei;

— traumatisme abdominale în timpul sarcinii;

— distanța prea mare dintre două sarcini;

— prematuritatea sau subponderabilitatea copiilor la naștere.

Evoluția și prognosticul sînt nefavorabile. Înainte de epoca antibioticelor, 75% din bolnavi mureau înainte de a ajunge la vîrsta pubertății, prin infecții intercurente, mai ales ale aparatului respirator. Chiar și astăzi, beneficiind de o mare varietate de antibiotice, mortalitatea prin infecții intercurente este importantă (pînă la 50%) în primul an de viață și aceasta s-ar datora și unei deficiențe de apărare antiinfecțioasă, constant întîlnită la acești copii. În alte cazuri, sfîrșitul letal se datorează complicațiilor cardio-vasculare determinate de existența unor cardiopatii congenitale severe. S-a constatat că la fetele cu mongoloism, mortalitatea este mai crescută în primii ani de viață decît la băieți. Aceasta s-ar putea datora faptului că malformațiile congenitale de cord la fete sînt mai frecvente decît la băieți. În ultimul timp se citează tot mai frecvent, riscul leucemigen crescut la mongoloizi.

În privința capacității de procreare există diferențe între cele două sexe : bărbații cu sindrom Down sînt de regulă sterili, în timp ce femeile sînt fertile (se cunosc chiar 20 cazuri de femei mongoloide care au născut).

Tratament. Nu există tratament etiologic.

Singurele medicamente recomandate sînt tonicele generale, calciterapia, vitaminoterapia și neurotroficele, administrate sistematic și timp îndelungat.

În caz de infecții intercurente, antibioterapia va fi administrată timp suficient, pentru a se obține o vindecare clinică solidă ; respectarea unui regim de viață cît mai normal și respectarea condițiilor igienice și dietetice, pot preîntîmpina diversele infecții care pot fi contractate de copiii mongoloizi.

Măsurile educative sînt binevenite pentru crearea, cel puțin a cîtorva deprinderi indispensabile vieții cvasinormale a acestor bolnavi. Școlile ajutătoare pot constitui o bună formă de educare a copiilor de vîrstă școlară.

Măsurile profilactice sînt însă incomparabil mai eficiente în lupta medicinei cu această severă boală. Înființarea cabinetelor de consultații genetice, precum și sfatul genetic competent, pot contribui substanțial la diminuarea numărului de cazuri de sindrom Down. Deoarece riscul de a naște un copil mongoloid crește paralel cu vîrsta mamei, se va recomanda viitoarelor mame să aibă copii înaintea vîrstei de 30 de ani, explicîndu-le riscul nașterii copiilor la vîrste înaintate. Dacă într-o familie s-a născut un copil afectat, riscul recurenței (posibilitatea apariției bolii și la următorul copil) crește considerabil. În aceste cazuri, consultul genetic (investigațiile citogenetice) poate stabili, cu probabilitate, coeficientul de risc pentru următorii copii. Deoarece riscul recurenței bolii este mare, în măsura posibilităților, se impune chiar studiul citogenetic al lichidului amniotic, ca măsură eficientă de diagnostic prenatal al mongoloismului. Informați asupra acestor riscuri, părinții sînt singurii în măsură să decidă dacă să aibă sau nu și alți copii.

Bibliografie

1. DOWN J. L. — London Hosp. Clinical Reports 3, 1 886, 224.
2. CERNAY J. — *Cs. Pediat.*, 1970, 25, 8, 339.
3. GOODMAN S. I., BROWDER J. A. — *Lancet*, 1970, 2, 7 683, 1 141.
4. MINCULESCU M., ANTON D. — *Viața medicală*, 1973, 20, 17, 785.
5. CREASY M. R., CROLLA J. A. — *Lancet*, 1974, 1, 473.
6. GEORMĂNEANU M., ROȘIANU S. — Patologia sugarului și copilului mic, Ed. medicală, București, 1975, 718.
7. HAGEMEIJER A., SMITH E. M. — *Hum. Genet.*, 1977, 38, 15.
8. NICOLAE H., RAVISE N., BOUÉ A. — *Arch. Franç. Péd.*, 1977, 34, supp. II, 101.
9. SHINO H. — *Amer. J. Dis. Child.*, 1977, 131, 5, 522.
10. MAXIMILIAN C., DUCA-MARINESCU D. — Sfaturi genetice, Ed. Scrisul Romănesc, Craiova, 1977, 194.
11. PESCIA G., MUNDLER F. — *Méd. et Hyg.*, 1978, 36, 1 275, 640.
12. KATLIC M. R. — *J. Thorac. Cardiol. Surg.*, 1978, 74, 204.

Dubin—Johnson

Sindromul descris în anul 1954 de către N. Dubin și F. Johnson este caracterizat clinic prin prezența icterului cronic continuu sau intermitent, benign și idiopatic, din punct de vedere biologic, prin prezența în plasmă în cantităţi crescute de bilirubină liberă şi mai ales conjugată iar din punct de vedere anatomopatologic, prin prezenţa în hepatocite a unui pigment brun, de origine necunoscută încă. Deşi în cele mai multe publicaţii medicale acest sindrom apare purtînd numele celor doi autori, sînt totuşi destule lucrări în care aceleaşi anomalii sînt descrise sub numeroase alte denumiri, cum ar fi : *„sindrom Dubin-Sprinz“*, *„icter cronic idiopatic“*, *„icter constituţional nehemolitic“* sau *„icter cu lipocromie hepatică“*.

Simptomatologie. Debutul este lent, progresiv şi nespecific. Copiii se plîng adesea de astenie, anorexie şi greţuri. Ulterior prezintă :

— vărsături ;

— dureri abdominale difuze ;

— hepatomegalie ; ficatul palpabil, devine şi discret dureros atît spontan cît şi la o palpare blîndă ;

— icter sau mai rar subicter (cu debut în copilărie, persistînd apoi tot restul vieţii). Icterul se accentuează în unele stări patologice cum ar fi : unele boli infecţioase ; în cazul intervenţiilor chirurgicale sau chiar în urma unui efort fizic susţinut ;

— urini hipercrome sau cu aspect melanuric ; scaune decolorate.

Starea generală este bună în toate cazurile şi în tot cursul evoluţiei clinice ; cele mai multe cazuri sînt depistate însă întîmplător, cu ocazia dozării bilirubinemiei, în cursul sau după hepatita virală.

Examenele biochimice furnizează date importante pentru orientarea diagnosticului :

— bilirubinemie crescută, ajungînd pînă la 20 mg/100 ml ser, mai ales prin creşterea bilirubinei directe (conjugate), care ajunge să reprezinte peste 80% din cea totală ; această creştere, deşi constant întîlnită, prezintă fluctuaţii valorice de la o zi la alta ;

— bilirubinurie importantă, iar în unele cazuri şi urobilinogenurie.

Probele funcţionale hepatice sînt în general în limite normale sau foarte uşor alterate, cu excepţia testelor de retenţie a coloranţilor (BSP, roşu bengal, verde de indocianină şi albastru de metilen) care indică retenţia crescută a acestora, datorată probabil unei tulburări la nivelul celulelor hepatice.

Dintre aceste teste, cel mai frecvent utilizat, precum şi cele mai semnificative rezultate se obţin la BSP, a cărei retenţie după 45 de minute este de 10% şi creşte considerabil după 60 de minute. Deşi captarea BSP de către hepatocite se face normal, excreţia sa biliară este împiedicată.

Examenul radiologic al veziculei biliare evocă un icter obstructiv. Vezica nu se opacifiază după administrarea orală a substanţei de contrast decît la 1/4 din cazuri. Mai mult chiar, la 1/2 din cazuri, nici chiar după administrarea intravenoasă nu se obţine opacifierea satisfăcătoare a veziculei biliare.

Puncţia biopsie hepatică evidenţiază modificări caracteristice, poate chiar patognomonice acestui sindrom, constînd în prezenţa unor depozite de pigmenţi (unii melanici, alţii lipofuscinici), în hepatocite mai ales în zona centrolobulară, afectînd cîteodată şi celulele Kupffer. Pigmenţii melanici au culoarea brun-gălbuie iar cei lipofuscinici culoarea ardeziei ; ei se depun în celule, sub formă de granule fine, de dimensiuni mici sau mijlocii. Deşi se credea că încărcarea hepatocitelor cu aceşti pigmenţi este singura modificare histopatologică posibilă, cercetări de microscopie electronică au pus în evidenţă unele vilozităţi lezate, rareori chiar şi trombi biliari.

Etiopatogenie. Apariţia icterului, ca principală anomalie a sindromului Dubin-Johnson, se datorează insuficienţei celulelor hepatice de a excreta unii anioni organici şi în particular bilirubina conjugată, împiedicîndu-se astfel transferul normal al acesteia prin membrana celulei hepatice în canaliculele biliare. Apariţia icterului moderat, benign, cu bilirubinemie (icter coluric) este tocmai consecinţa imposibilităţii excreţiei bilirubinei conjugate de către celula hepatică.

În explicarea insuficienţei celulare hepatice s-a emis ipoteza (neconfirmată pînă în prezent) existenţei unui defect congenital enzimatic.

Sindromul Dubin-Johnson are caracter ereditar şi familial ; se transmite după modul recesiv, cu expresivitate variabilă. Consanguinitatea pare un factor important, capabil să determine apariţia, cu frecvenţă crescută, a anomaliei la descendenţi.

Deşi acest sindrom apare de la vîrsta de sugar, devine evident clinic, cînd dealtfel este şi diagnosticat, la copilul mai mare şi mai rar la adultul tînăr. În populaţia generală, sindromul Dubin-Johnson este foarte rar ; este mai frecvent la unele populaţii (evreii din Iran).

Foarte asemănător din punct de vedere clinic şi biologic sindromului Dubin-Johnson este *sindromul Rotor* (recent individualizat din familia icterelor cronice idiopatice), prezentînd icter moderat intermitent cu bilirubină mixtă (liberă şi conjugată), hipercromia urinii şi testul BSP pozitiv. Singura diferenţă între aceste două sindroame constă în faptul că în sindromul Rotor hepatocitele nu conţin acei pigmenţi.

Evoluţie şi prognostic. Sindromul Dubin-Johnson evoluează spre cronicizare, dar este totdeauna bine suportat de bolnav. Prognosticul este bun, datortiă absenţei alterărilor hepatice.

Tratament eficient nu există, iar benignitatea bolii recomandă abţinerea de la orice încercări terapeutice.

Bibliografie

1. DUBIN J. N., JOHNSON F. B. — *Medicina (Baltimore)*, 1954, 33, 155.
2. WARMOES F. — *Acta Gastroenterologica Belgica*, 1957, 5—6, 525.
3. BLANCK C., DAHLGREN S., GULLMAR-WILLCOCKS M., HEVESY G. — *Acta Paediat. Scand.*, 1966, 55, 329.
4. SCHIFF L. (sub redacţia) — Bolile ficatului, Ediţia a II-a (traducere), Ed. medicală, Bucureşti, 1966, 264.
5. ODIEVRE M. — *Rev. Prat.*, 1973, 23, 4 879.
6. DARNIS F., LEVY V. G. — *Médecine Interne (Paris)*, 1975, 10, 511.
7. ROUHIER D., DIDAY M. — *Cah. Méd.*, 1978, 3, 29, 1 707.

Edwards

La scurt timp după ce Patau împreună cu Smith descriu trisomia 13-15 (D), cunoscută de atunci sub denumirea de *„sindrom Patau-Smith“*, H. J. Edward descrie în anul 1960 un nou sindrom clinic, apărut ca o consecinţă a unor aberaţii cromozomiale, mai ales la copiii de sex feminin. Sindromul denumit de atunci *„trisomia 17-18“* sau *„sindromul E“* este un ansamblu plurimalformativ, în care anomalii variate se asociază cu debilitatea mintală.

Simptomatologie. Primele simptome se pot înregistra încă de la naştere, copiii prezentînd de obicei greutate mică (între 2 000—2 200 g), talie mică (între 42 şi 46 cm) şi modificări de tonus muscular, fie în sensul hipotoniei generalizate, fie al hipertoniei exagerate.

Anomaliile cranio-faciale, constant întîlnite, conferă bolnavului un aspect particular :

— microcefalie, cu occiput proeminent și față mică, delicată (prin aceasta deosebindu-se de aspectul feței din celelalte trisomii) ;

— micrognatism ; gură mică cu sau fără fisură palatină sau labială ; boltă ogivală ;

— nas cu profil „grecesc“ sau „în vînt“ ;

— urechi jos implantate, cu aspect de „urechi de faun“ și modificări de formă ale pavilioanelor (de obicei foarte proeminente).

Anomalii ale trunchiului :

— gît scurt, uneori cu aspect de „pterigium colli“ ;

— torace strîmt, cu sternul proiectat în față, carenat ;

— bazin strîmt sau asimetric.

Anomalii ale extremităților :

— sin- sau polidactilie ; index exagerat de lung ;

— poziții anormale ale degetelor de la mînă, îndeosebi încrucișarea și flexia degetelor (în special a indexului pe degetul III) în palmă, poziție greu de învins ;

— picior în formă de „piolet“, „varus ecvin“ sau „bont“.

Anomalii oculare, de la o simplă tulburare funcțională, la severe anomalii organice : strabism ; ptoză palpebrală unilaterală ; hipertelorism ; miosis ; microftalmie ; colobomă iriană ; cataractă ; megalocornee ; glaucom ; atrofie optică.

Anomalii cardiovasculare, prezente în 95% din cazuri; dintre acestea, comunicarea interventriculară singură reprezintă circa 90%. În ordinea descrescîndă a frecvenței lor se constată : comunicarea interventriculară asociată cu canal arterial ; comunicare interatrială ; canal arterial persistent ; malformații ale valvulelor tricuspide, bicuspide, aortice, fie sub forma unor formațiuni nodulare valvulare, fie de valvule displazice. Excepțional de rar bolnavii pot prezenta și alte anomalii cardiovasculare : stenoză pulmonară cu sept interventricular intact ; dextrocardie ; ventricul unic ; coarctația aortei ; stenoză mitrală ; ventricul drept bicameral.

Anomalii ale aparatului digestiv : diverticul Meckel ; atrezie de esofag ; agenezia căilor biliare intra- și extrahepatice ; imperforație anală.

Anomalii ale aparatului urinar : rinichi în potcoavă ; rinichi supranumerar ; polikistoză.

Anomalii genitale, excepționale la băieți (hipospadias), mai frecvente la fete, sub formă de : hipertrofie clitoridiană ; uter bifid.

Anomalii unghiale : unghii distrofice, friabile ; unghii mici, hiperconvexe ;

Hipotrofie pondero-staturală importantă. Deficitul ponderal este evident de la naștere și se accentuează pe măsura înaintării în vîrstă, dacă bolnavii supraviețuiesc.

Manifestări neuropsihice, constant întîlnite, dar de intensitate variabilă, pornind de la debilitate mintală pînă la imbecilitate. În perioada inițială bolnavii, prezintă de cele mai multe ori, o stare de hipotonie generalizată, după care se instalează progresiv hipertonie musculară, localizată cu predilecție la mușchii flexori ai membrelor, determinînd tendința la flexia membrelor și a degetelor.

Dermatoglifele sînt totdeauna anormale : pliuri palmare fuzionate ; pliu palmar transvers ; arcuri pulpare foarte numeroase.

Examenul anatomopatologic pune în evidență leziuni generalizate de arterioscleroză, în diverse stadii de evoluţie ; cauza acestei modificări histopatologice, apărute la vîrste atît de tinere, nu este elucidată.

Etiopatogenie. Sindromul Edwards reprezintă o anomalie genetică rară. Pînă în anul 1977 se cunoşteau doar 263 de cazuri. Incidenţa sindromului variază, după diverşi autori, între 1/4 500 şi 1/6 450 naşteri ; în realitate însă, este posibil ca frecvenţa sa să fie mai mare, pentru că multe cazuri cu astfel de anomalii sînt avorturi. Apare la ambele sexe, dar cu o frecvenţă de 3/1 mai mare la fete.

Sindromul Edwards reprezintă ca frecvenţă în patologia generală, a doua varietate de trisomie, după trisomia 21 (sindromul Down) şi înaintea trisomiei 13-15 D (sindromul Patau-Smith). Trisomia 17-18 Edwards reprezintă o aberaţie cromozomală de cauză necunoscută, exprimată genetic prin prezenţa unui cromozom supranumerar la grupa E (cromozomii 16-17-18). Este o trisomie liberă, homogenă şi completă, cu coriotip 47 XXE şi 47 XYE. Anomalia cromozomică determină un fenotip caracteristic, care ajută stabilirii diagnosticului şi confirmării sale prin examen citogenetic.

Trisomia 18 se asociază uneori şi cu alte aberaţii cromozomiale :

— trisomia 18 cu trisomia 21 (sindrom Down), simptomatologia lor intricîndu-se ;

— trisomia 18 cu trisomia X ;

— trisomia 18 cu sindrom Klinefelter.

Din punct de vedere clinic, anomaliile din cadrul sindromului Edwards sînt întrucîtva asemănătoare (deşi sînt mai reduse, nu atît de variate şi de intense) cu cele din sindromul Patau-Smith, care are în plus o caracteristică de evolutivitate şi anume, evoluţia subletală, decesul survenind totdeauna în primele 3 luni de viaţă. Diagnosticul diferenţial numai pe baza manifestărilor clinice este foarte greu de făcut ; numai studiul cariotipului permite diferenţierea celor două sindroame.

Evoluţia şi prognosticul sînt nefavorabile. Numeroasele malformaţii viscerale severe determină în 80% din cazuri decesul bolnavilor în primele 3—5 luni de viaţă ; din numărul total de bolnavi, numai 1% ajung la vîrsta de 10 ani, iar supravieţuirea maximă este de 15 ani (într-un singur caz). Boala este mult mai frecventă la fete decît la băieţi şi în mod inexplicabil, moartea survine la băieţi cu mult mai repede decît la fete. Bolnavii care au supravieţuit primilor ani rămîn foarte mici, iar întîrzierea lor psihică şi motorie evoluează frecvent către o encefalopatie severă.

Tratament. Nici tratamentul medical, nici cel chirurgical, nu sînt capabile să corecteze anomalia genetică sau consecinţele ei atît de severe.

Bibliografie

1. EDWARDS J. H., HARNDEN D. G., CAMERON A. H., CROSSE V., WOLFF H. O. — *Lancet*, 1960, 1, 787.
2. HEINRICHE E. H. — *Mschr. Kinderheilkd.*, 1963, 3, 327.
3. TERPLAN K. L., LOEZ E. C., ROBINSON H. B. — *Amer. J. Dis. Child.*, 1970, 119, 228.
4. EBBIN A., WILSON M. — *Lancet*, 1971, 1, 77.
5. ARLOS E., ELSO J., ALEN M., TORRANO E., ARANZADI C. — *Rev. Esp. Cardiol.*, 1975, 28, 163.
6. LE MAREC B., LAIR C., KERISIT J., LE MEÉ F., SÉNÉCAL J. — *Ann. Pédiat.*, 1977, 24, 2, 125.
7. CASTILLO A. J., ARIZA S., TORO S., CANADOS M., ATIENZA A., LEMA T. — *Pédiatrie (Lyon)*, 1978, 33, 3, 277.

Ehlers—Danlos

Sindromul descris în anul 1899 de către E. Ehlers şi F. Danlos reprezintă o distrofie mezodermală constituţională, manifestată prin anomalii cutanate şi ligamentare. Cunoscut în cele mai multe publicaţii sub denumirea de *„sindrom Ehlers-Danlos“*, apare însă şi sub numeroase sinonimii : *„sindrom Meekeren-Ehlers-Danlos“*, *„cutis hiperelastica“*, *„mezenchimatoza Leger“*, *„fibrodisplazia elastică“*, *„fibrodisplazia elastică generalizată“*, *„distrofia mezodermală congenitală“*, *„laxitate articulară congenitală“*.

Simptomatologie. Diagnosticul poate fi suspectat în unele cazuri chiar de la naştere, atunci cînd copilul prezintă o supleţe exagerată a mişcărilor membrelor, nou-născutul părînd „copil de cauciuc“ ; aceşti copii prezintă deseori de la naştere luxaţie congenitală de şold. Mai tîrziu, în cursul primei copilării, diagnosticul poate fi suspectat la copiii care prezintă semne cutaneo-articulare evidente : hematoame după traumatisme minore, cicatrizare dificilă a plăgilor, luxaţii recidivante, hemoragii digestive inexplicabile, hiperlaxitate cutanată şi fragilitate tisulară generală. Numai rareori diagnosticul se stabileşte la o vîrstă mai înaintată, datorită simptomatologiei şterse sau necaracteristice : în aceste cazuri, numai un examen sistematic sau examenul mai multor membri din familia unui bolnav poate ajuta la depistarea cazurilor minore de boală. Ceea ce caracterizează din punct de vedere clinic acest sindrom, sînt manifestările cutanate, osteoarticulare şi vasculare.

Manifestări cutanate :

— Hiperelasticitate cutanată (aşa-numita „cutis hiperelastica“), semn major, evocator, dar de intensitate variabilă de la caz la caz. Este prezentă în general de la naştere. Această anomalie conferă tegumentelor un caracter particular : sînt foarte fine, catifelate, pielea este foarte laxă şi elastică, mai ales la membre, unde pliurile cutanate sînt foarte largi, realizînd adevărate „falduri“ ; la tracţiune se întinde mult iar la încetarea ei, revine la normal. Hiperelasticitatea cutanată se însoţeşte în unele cazuri şi de hiperelasticitatea mucoaselor (nazală, linguală).

— Fragilitate cutanată, pusă în evidenţă prin apariţia de plăgi după traumatisme minore, a căror cicatrizare este foarte lentă, lăsînd cicatrice vicioase şi inestetice. Aceste leziuni apar mai ales în zonele expuse traumatismelor : frunte, genunchi, coate.

Exagerata fragilitate cutanată impune unele precauţii legate de actele medico-chirurgicale : plăgile postoperatorii se rup uşor ; biopsia cutanată prezintă riscul unei cicatrizări dificile sau vicioase.

Manifestări osteoarticulare, caracterizate în principal prin existenţa unei hiperlaxităţi articulare, ce interesează toate articulaţiile, ducînd cu uşurinţă la luxaţii recidivante, adesea spontan reductibile. Hiperlaxitatea articulară este permanentă sau provocată, şi-i conferă bolnavului aspectul de „om şarpe“, sau „om de cauciuc“. Subluxaţiile sau luxaţiile articulare sînt frecvente şi afectează îndeosebi articulaţiile membrelor inferioare, împiedicînd de multe ori mersul copilului sau determinînd întîrzierea mersului la sugar. Bolnavii acuză dureri articulare vii în timpul mersului. Instabilitatea articulară poate determina hemartroze repetate.

De multe ori membrele inferioare sînt malformate : „genum varum“, „genum recurvatum“, boltă plantară căzută, luxaţia şoldului.

Bolnavii prezintă astenie musculară generalizată, însoţită de hipotonie sau chiar de amiotrofii locale sau regionale, favorizînd apariţia deformărilor coloanei vertebrale (mai frecvent cifoscolioză).

Hiperextensia degetelor de la mîini constituie o realitate la aceşti bolnavi şi este atît de importantă, încît acestei anomalii i s-ar fi datorat geniul lui Paganini (s-a afirmat că marele violonist a fost „atît de mare“ tocmai pentru că prezenta acest sindrom).

Manifestări vasculare, de multe ori severe, ele stabilind şi prognosticul bolii. Fragilitatea crescută a vaselor determină accidente vasculare superficiale (hematoame, echimoze, epistaxis) dar şi profunde (hemoragii viscerale grave).

O menţiune specială merită anevrismele intracraniene multiple, fistulele carotido-cavernoase şi anevrismele disecante de aortă, care pun de multe ori în joc viaţa bolnavului, în caz de rupere. Chiar şi unele acte medicale pot deveni nocive pentru aceşti bolnavi, deoarece după o injecţie intramusculară sau o vaccinare prin scarificare se pot forma hematoame, hemoragii, iar în urma aplicării de ventuze se realizează sîngerări sau plăgi severe.

Fragilitatea vasculară este constituţională şi este datorată probabil anomaliilor colagenului din peretele vascular. Factorul vascular contribuie la declanşarea hemoragiilor, alături de o exagerare a agregării plachetare, favorizată tocmai de o structură anormală a peretelui vascular.

Alte anomalii asociate inconstant :

— Cutanate : tumori pseudomoluscoide, cu un conţinut fibros ; formaţiuni pseudotumorale, sub forma unor noduli subcutanaţi la nivelul traumatismelor, acoperite de tegumente atrofice, plisate, de culoare violacee ; pseudoxantoame ; calcificări hipodermice ; acrocianoză.

— Oculare : epicantus medial, accentuat la copilul mic, atenuat cu vîrsta ; hipertelorism ; ptoză palpebrală, prin hiperlaxitatea sau prin îngroşarea marginii libere a pleoapei superioare ; strabism ; keratocon ; sclerotice albastre ; dezlipiri de retină ; hemoragii retiniene ; miopie.

— Ale aparatului respirator : pneumotorax spontan ; emfizem mediastinal ; dilataţii bronşice.

— Ale aparatului cardiovascular : sindrom de valvă mitrală „flotantă“ ; varice întinse.

— Ale aparatului digestiv : megaesofag sau/şi megacolon ; hernie hiatală sau inghinală ; diverticuli intestinali ; prolaps rectal.

— Ale aparatului genital : gravidele pot prezenta în cursul evoluţiei sarcinii hematoame perineale, hemoragii post partum; ruperea prematură a membranelor, crescînd riscul infecţiilor la nou-născut.

— Ale sistemului nervos : impresii digitale craniene ; dolico- sau brahicefalie ; întîrziere psihică.

Examenele de laborator confirmă existenţa unor tulburări metabolice ale ţesutului conjunctiv.

În urina bolnavilor se constată prezenţa unor produşi de degradare a colagenului şi a elastinei (absenţi în urina omului sănătos) dintre care au fost deja identificaţi de curînd : glucozil-galactozil-hidroxilizina, galactozil-hidroxilizina şi L-valil-prolina. Se constată şi eliminare urinară crescută de creatinină.

Anatomie patologică. Modificarea histopatologică caracteristică sindromului Ehlers-Danlos o constituie creşterea marcată a ţesutului elastic ; fibrele elastice se înmulţesc dezordonat, sînt hipertrofiate, grosolane şi răsucite, în timp ce fibrele colagene suferă un proces degenerativ şi atrofie marcată. Pseudotumorile cutanate sînt formate dintr-o substanţă mucoidă care suferă cu timpul un proces de calcifiere progresivă.

Biopsia prelevată din tegumente, studiată la microscopia optică, arată o atrofie dermică, cu insule hipodermice situate în dermul superficial, cuprinse între fibrele colagene rarefiate şi lipsite de coeziune între ele. Dermul şi hipodermul sînt abundent vascularizate, vasele fiind însă foarte largi. Hipoplazia limitantei elastice interne, fragmentarea mediei vasculare şi diminuarea cantităţii de colagen în adventice creează condiţii favorabile formării de anevrisme disecante sau expunerii vaselor, mai ales a celor de mărime medie, la rupturi şi hemoragii consecutive.

Nodulii subcutanaţi apar ca nişte chisturi cu pereţi calcificaţi, formaţi probabil pe locul unor mici hematoame recente. Raritatea tramei colagene constituie caracteristica principală a structurii ligamentelor şi tendoanelor.

Alterarea colagenului duce la modificări histopatologice importante în diverse organe şi sisteme — ochi, plămîn, aparat digestiv — cu repercusiuni în fiziologia lor.

Microscopia electronică arată, după unii cercetători, modificări ultrastructurale ale colagenului, prin defect molecular ; după alţii, există un colagen viciat, sintetizat de fibroblaşti anormali. Numai luate împreună, aceste rezultate ultramicroscopice pot explica patogenia bolii. Ar fi vorba atît de anomalii cantitative cît şi calitative ale colagenului, ale elastinei şi ale fibroblaştilor ; ar fi deci o displazie a ţesutului conjunctiv.

Etiopatogenie. Se consideră astăzi că la originea acestui sindrom stă o deficienţă, care modifică structura ţesutului elastic şi a colagenului din întregul organism.

Sub influenţa unei gene patologice, dezvoltarea normală a formaţiunilor derivate din mezenchim (ţesutul elastic şi colagen) este tulburată. Predispoziţia acestor bolnavi la diateze hemoragice (hemoragii, echimoze, hematoame) se datorează alterării permeabilităţii capilare, prin sinteză insuficientă de colagen sau prin degradarea şi atrofierea colagenului existent. Hiperelasticitatea tegumentelor şi articulaţiilor se datoreşte lipsei de coeziune dintre fibrele colagene şi numărul lor redus — defect deci şi calitativ şi cantitativ al colagenului, ce explică lipsa de rezistenţă la tracţiunea tegumentelor şi membrelor, permiţînd o extensie anormală a tegumentelor, ligamentelor şi articulaţiilor. Ubiguitatea ţesutului conjunctiv explică bogăţia simptomelor clinice ale sindromului, interesînd pielea, articulaţiile, pereţii vasculari şi viscerele. Deoarece această anomalie atinge întregul sistem al fibrelor elastice şi colagene, sindromul Ehlers-Danlos are caracter de maladie de sistem, cu transmitere ereditară, autosomală, dominantă, facultativă, cu predilecţie uşoară pentru sexul masculin. Formele cele mai severe de evoluţie au fost descrise în cazul consanguinităţii parentale. În 2/3 din totalul de cazuri s-a dovedit caracterul familial al bolii.

Studiile clinice şi biochimice au demonstrat heterogenitatea genetică a sindromului, descriindu-se în prezent 8 forme clinice, determinate de defecte enzimatice — deci boli moleculare — prin deficitul a cel puţin 3 enzime care intră în sinteza colagenului şi anume : lisil-hidroxilază ; precolagenpeptidază ; lisil-oxilază. În cele 8 forme ale sindromului Ehler-Danlos poate fi deficitară una sau alta din aceste enzime, deşi manifestările clinice sînt foarte asemănătoare.

Tipul I cu tablou clinic sever. Hiperelasticitatea și fragilitatea cutanată sînt foarte mari, iar laxitatea articulară este generală și severă. Nașterea copiilor este de obicei prematură, datorată ruperii precoce a membranelor amniotice. Defectul enzimatic nu este cunoscut ; transmiterea ereditară se face după modul autosomal dominant.

Tipul II cu tablou clinic de gravitate medie. Tulburările cutanate sînt reduse, iar hiperlaxitatea este limitată numai la mîini sau la picioare. Defectul enzimatic este necunoscut ; se transmite autosomal dominant.

Tipul III cu formă clinică benignă, realizînd tipul de om „hipermobil“, cu hiperlaxitate articulară generalizată și cu modificări cutanate și scheletice minime. Defectul enzimatic este necunoscut iar transmiterea se face după modul autosomal dominant.

Tipul IV este denumit și „forma echimotică sau arterială Sack-Barabas“, deoarece fragilitatea vasculară constituie semnul clinic major al bolii ; apar cu multă ușurință hematoame, echimoze extinse la traumatisme minore, existînd riscul rupturii vaselor mari, deseori mortale. Anomaliile cutanate și articulare, în schimb, sînt minore și localizate mai ales la articulațiile mici. Defectul enzimatic nu este cunoscut, iar modul de transmitere este autosomal dominant.

Tipul V legat de cromozomul X a fost descris în anul 1975 de către Diferante N. și colab. Debutul este precoce, chiar din perioada de nou-născut, dar evoluția este severă deoarece, pe lîngă simptomatologia asemănătoare cu cea de la tipul I, se mai asociază o cardiopatie congenitală manifestată cu dispnee, cianoză, deficit statural și întîrzierea dezvoltării psihice. Defectul enzimatic genetic a fost precizat recent și constă în deficit de lisil-oxidază, enzimă care catalizează dezaminarea lisinei și a hidroxilizinei din colagen, pentru a forma aldehide, care la rîndul lor, intervin în formarea de punți intermoleculare în structura colagenului. Cercetarea enzimologică a pus în evidență un deficit sever (15% față de valorile normale) de lisil-oxidază în fibrocitele cutanate ale bolnavilor. Anomalia genetică se transmite după modul recesiv, legat de sex.

Tipul VI descris în anul 1972 de către Pinnell S. și colab. este dominat clinic de manifestările oculare (cornee albastră, fragilă, deformată ; dezlipire de retină ; cecitate) și în mod secundar de cele cutanate și articulare. Tulburarea enzimatică ce determină apariția acestui tip de sindrom Ehlers-Danlos este deficitul fibroblaștilor cutanați în lisin-hidroxilază (redusă la 15% din valorile normale). Acest deficit este condiționat probabil de o anomalie în structura primară a moleculei enzimatice, determinată de o tulburare genetică cu caracter familial, dovedită în toate cazurile, transmisă autosomal recesiv. Insuficiența lisil-hidroxilazei duce la diminuarea conținutului colagenului în hidroxilizină (aminoacid esențial, indispensabil sintezei fibrelor colagene și asigurării stabilității și rezistenței lor mecanice) și la o tulburare a glicolizei precolagenului, diminuînd prin aceasta stabilitatea colagenului și împiedicînd transformarea precolagenului în fibre colagene.

Tipul VII descris în 1973 de către Lichtenstein J. R. și colab. debutează de la naștere, nou-născutul prezentînd subluxația șoldului, a genunchilor, precum și a altor articulații. Hiperlaxitatea articulară și hiperelasticitatea cutanată sînt severe și coexistă cu un deficit statural important, atît la naștere cît și ulterior. Deficitul de precolagen-peptidază în fibroblaștii cutanați — enzimă ce catalizează transformarea precolagenului în tropocolagen — este sever (11—20% din valorile normale) şi determină o aranjare spaţială anormală a moleculelor tropocolagenului sau chiar agregarea lor ; fibrele colagenului astfel organizate nu au stabilitate şi rezistenţă mecanică suficientă. S-a constatat că în unele cazuri, fibroblaştii cutanaţi sintetizează mai multe proteine colagenice decît fbiroblaştii normali iar greutatea moleculară a polipeptidelor colagenului cutanat, tendinos sau ligamentar, este mult crescută faţă de martori. Anomalia genetică se transmite, probabil, după modul autosomal, recesiv.

Tipul VIII în care se asociază hiperelasticitatea cutanată cu hiperlaxitatea articulară şi cu emfizemul obstructiv. Defectul genetic constă în deficit de alfa$_1$-antitripsină (un inhibitor al colagenului), care duce la o proteoliză excesivă şi la alterări ale fibrelor colagene şi elastice. Nu s-a precizat încă modalitatea de transmitere genetică a anomaliei.

Evoluţia şi prognosticul sînt bune atîta timp cît nu survin complicaţii hemoragice severe (rupturi de anevrisme, hemoragii viscerale). Deşi anomaliile sînt prezente de la naştere, evoluţia este cronică, compatibilă cu o viaţă îndelungată, normală. Starea generală se menţine bună în toate cazurile şi în tot timpul evoluţiei.

Tratament. Nu există un tratament eficace, deoarece deficitul biochimic sau enzimatic nu poate fi influenţat în condiţiile actuale.

Deoarece este cunoscută acţiunea favorabilă a vitaminei C în sinteza şi menţinerea troficităţii normale a ţesutului conjunctiv, se recomandă administrarea acesteia în doze mari, între 500—1 000 mg/zi, pe cale orală sau i.m., timp îndelungat.

În acelaşi scop şi pentru aceleaşi considerente fiziopatologice se recomandă şi administrarea de vitamină A, în doze de 40 000—100 000 U/zi, i.m. sau 50—120 pic./zi, ca doză iniţială, urmată de o doză de întreţinere, redusă la aproximativ 1/3 din cea iniţială.

Deşi teoretic se consideră că asocierea vitaminei C şi a vitaminei A influenţează sinteza substanţei fundamentale şi în special fibrilogeneza, rezultatele practice sînt departe de a fi satisfăcătoare.

Posibilităţile terapeutice fiind reduse, se vor accentua *măsurile profilactice*, în scopul prevenirii traumatismelor şi chiar a actului chirurgical, deoarece după multe intervenţii chirurgicale sau ortopedice efectuate s-au constatat recidive la aceleaşi articulaţii operate ; în plus, cicatrizarea plăgilor postoperatorii este o problemă dificilă la aceşti bolnavi. În cazul unor complicaţii grave (perforaţie intestinală, rupere de anevrism) se va interveni chirurgical, dar cu extremă prudenţă, deoarece fragilitatea ţesutului conjunctiv şi mai ales a arterelor, creează un teren periculos pentru orice intervenţie chirurgicală.

Bibliografie

1. EHLERS E. — *Dermat. Wschr. (Leipzig)*, 1899, 8, 173.
2. ANGELESCU V., TÎRNĂVEANU G., CIGHIR R., MITESCU G. — *Pediatria* (Bucureşti), 1966, 6, 559.
3. MILKOVSKA-DIMITROVA T., MIHAILOV C., SLAVOVA R., TZONEV IV. — *Péd. (Lyon)*, 1970, 7, 745.
4. PINNEL S. R., KRANE S. M., KENZORA J. E., GLIMCHER M. J. — N. *Engl J. Med.*, 1972, 86, 1 013.
5. STEINMAN B., GITZELMAN R., VOGEL A., GRANT M. E., HARWOOD R.,

SEAR CH. — *Helv. Paediat. Acta*, 1975, 30, 255.
6. MAUSETH R., MAUSETH E., LIEBERMAN E., HEUSEN T. — *J. Pediat.*, 1977, 90, 1, 81.
7. GAJDOS A. — *Nouv. Press. Méd.*, 1977, 6, 34, 3, 101.
8. BEYLOR C., BIOULAC P. — *Bordeaux Médical*, 1978, 11, 2, 115.

Ellis-van Creveld

Sindromul descris în anul 1940 de către E. R. Ellis și S. van Creveld reprezintă o asociere plurimalformativă, determinată de displazia condro-ectodermală, manifestată clinic prin nanism, polidactilie, malformații congenitale cardiace și distrofia părului, unghiilor și dinților. Sindromul Ellis-van Creveld mai este cunoscut și sub alte denumiri : *„displazia condroectodermală“*, *„condrodisplazia ectodermică“* și *„condrodisplazia triodermică“*.

Simptomatologie

Nanism datorat condrodistrofiei ; interesează cu deosebire extremitățile membrelor, determinînd aspectul de micromelie al acestora, iar bolnavului, aspectul particular de „nanism micromelic“.

Anomalii ale extremităților. Dintre acestea, ceea ce conferă specificitate sindromului. Ellis-van Creveld este polidactilia. De cele mai multe ori, fiecare mînă are un al 6-lea sau chiar al 7-lea deget rudimentar, implantat de regulă pe marginea cubitală și numai rareori pe marginea radială. Degetele supranumerare pot fi normal conformate sau malformate. Polidactilia interesează de regulă mîna ; uneori se asociază și polidactilia piciorului. Se constată deseori și fuzionarea oaselor carpului și hipoplazia falangelor distale. Există însă asociate și alte dismorfii ale miinilor și picioarelor datorate condrodisplaziei, ce interesează în special oasele lungi ale membrelor, exprimate clinic prin :

— membre scurte și largi, mai ales la extremitatea lor distală ;

— degete cu mărime inegală și motilitate diminuată ; bolnavul nu poate strînge pumnul deoarece falangele proximale sînt relativ lungi în raport cu celelalte falange ;

— picior „varus“ sau „equin“.

Displazia ectodermală, manifestată sub forma distrofiei unghiilor (unghii mici, groase, deformate), a părului (friabil, uscat) și dinților (absența incisivilor inferiori, carii dentare, anomalii de conformație a arcadei dentare și de implantare a dinților).

Cardiopatia congenitală, întîlnită în 50—60% din cazuri, este variată și de multe ori severă. În principal este vorba de malformații septale (în 70% din cazuri) dintre care cea mai frecventă este comunicarea interatrială, care este de obicei largă, ajungînd pînă la urechiușă.

În alte cazuri se pot întîlni : comunicări interventriculare ; canal atrio-ventricular comun ; ventricul unic ; anomalii valvulare. Mai rar s-au descris : hipoplazia cordului stîng ; transpoziția marilor vase ; întoarcere venoasă pulmonară anormală ; hipoplazia sau atrezia arterei pulmonare (vascularizația plămînului făcîndu-se prin mici artere provenite din aortă).

Anomalii asociate inconstant :

— distrofia toracică, manifestată prin scurtarea și îngustarea toracelui, consecutiv cărora apar tulburări mecanice respiratorii (inspirația devine superficială și ineficientă, asfixie, cianoză), asemănîndu-se prin aceasta cu distrofia toracică asfixiantă (vezi sindromul Jeune) ;

— fisura labiogingivală sau lipsa frenului gingivolabial superior ;

— fisura boltei palatine ; boltă ogivală ;

— cataractă congenitală ;

— tulburări neuropsihice ; epilepsie şi foarte rar arieraţie mentală.

Examenele radiologice indică totdeauna anomalii ale oaselor carpiene, metacarpiene şi ale falangelor. Adeseori, se constată fuzionarea osului mare cu osul cu cîrlig al carpului ; polidactilie ; anomalii de formă şi mărime ale falangelor, precum şi anomalii ale punctelor de osificare, ale acestora.

Extremitatea distală a radiusului şi extremitatea proximală a cubitusului sînt lărgite. Tibia este scurtă, iar punctele ei de osificare sînt hipoplazice sau ectopice ; adesea se constată aplatizarea părţii externe a nucleului tibial superior, responsabil de poziţia „genum valgum“ a membrelor inferioare.

În general, oasele lungi sînt scurte, foarte dense şi cu variate atipii ale punctelor de osificare şi ale cartilajelor de conjugare.

Anatomie patologică. Studiul histopatologic al tulburărilor de osificare arată în general o întîrziere a osificării endocondrale. Modificările histopatologice cartilaginoase se pot sistematiza astfel :

— zona cartilajului seriat şi zona hipertrofică a cartilajului de creştere sînt diminuate ;

— dispoziţia celulelor în cartilaj este neregulată, mai ales în zona hipertrofică ; în alte zone celulele sînt reduse la 2—3 pe zonă ;

— zonele vasculare sînt neregulate, unele din vase fiind închise în peretele osos ;

— linia de osificare se deformează, devenind concavă către metafiză şi se prelungeşte lateral prin două linii cartilaginoase, coexistînd însă şi aspecte insulare ale ţesutului cartilaginos în metafiza oaselor lungi.

Etiopatogenie. Sindromul Ellis-van Creveld este o boală foarte rară. Numărul cazurilor publicate pînă în 1977 depăşeşte cu puţin cifra de 100, cu o repartiţie cvasinormală în majoritatea populaţiilor ; există însă o situaţie de excepţie, publicată în 1964 de către McKusick, în care descrie un număr de 16 cazuri într-o populaţie închisă, un adevărat „izolat“, în rîndul populaţiei Amish dintr-o regiune a Statelor Unite. Se pare că consanguinitatea joacă un rol important în apariţia acestui sindrom, dar există numeroase cazuri în care se exclude această posibilitate. În numeroase cazuri publicate, ascendenţii sau colateralii unor bolnavi prezentau polidactilie, ca manifestare patologică izolată. S-au descris numeroase cazuri familiale ; repartiţia cazurilor între cele două sexe este practic egală. Etiologia sindromului rămîne necunoscută.

Substratul patogenic constă probabil într-o genă variabilă, polifenică, sau pleiotropică, care în expresie clinică completă determină tabloul displaziei ectodermale, în timp ce în formele incomplete, predomină displazia scheletică şi mai ales toracică, ceea ce explică severele tulburări respiratorii. Transmiterea ereditară a sindromului se face după modul autosomal recesiv, penetranţa diferitelor simptome variind de la caz la caz. Nu s-au semnalat modificări morfologice ale cromozomilor.

Evoluţia şi prognosticul sînt severe. Mortalitatea este relativ mare, mai ales la sugari ; totuşi s-au descris destule cazuri de copii care au depăşit vîrsta de un an, dar foarte puţini vîrsta de 3 ani. În cele mai multe cazuri moartea survine în primele săptămîni sau luni de viaţă, prin tulburări hemodinamice, determinate pe de o parte de anomaliiile cardiace congenitale, iar pe de altă parte, de insuficienţa respiratorie, ca rezultat al conformaţiei înguste a toracelui.

Tratament. Nu există tratament specific.

Bibliografie

1. ELLIS R. W. B., VAN CREVELD S. — *Arch. Dis. Child. (Londra)*, 1940, 15, 65.
2. WAYERS H. — *Zschr. Kinderhk.*, 1965, 78, 11.
3. GELLIS S. S., FEINGOLD M. — *Amer. J. Dis. Child.*, 1967, 114, 169.
4. MASARONE M. — *Pédiatrie (Paris)*, 1970, 1, 52.
5. PERNOT C. J., HOEFFEL J. C., WORMS A. M., GILGENKRANTZ S., VIDAILJET M., FORTIER G. — *Méd. infant.*, 1973, 1, 135.
6. UZIELLI G. L. M., RICOTTI C. E. — *Minerva Pediat.*, 1975, 25, 40, 2 203.
7. STĂNESCU V., STĂNESCU R., MAROTEAUX P. — *Arch. Franç. Péd.*, 1977, 34, suppl. 1, 50.
8. SAINT-SUPERY G., ALBERTY J., RUFFIE M., VALLON P. — *Pédiatrie (Lyon)*, 1977, 32, 7, 713.

Fanconi

Sindromul descris în anul 1927 de către G. Fanconi este caracterizat prin prezenţa triadei simptomatice : anemie hipoplastică cu pancitopenie+ pigmentaţie brună a tegumentelor + multiple şi variate anomalii congenitale. Sindromul este cunoscut şi sub alte denumiri : *„sindrom pancitopenie — dismelie“*, *„pancitopenia asociată cu defecte multiple“*, *„anemie aplastică congenitală, cu anomalii multiple“* şi *„anemia aplastică ereditară-recesivă, Fanconi“*.

Simptomatologie. Sindromul poate debuta la sfîrşitul primei copilării; dar de obicei mai tîrziu (la copilul de vîrstă şcolară şi la adultul tînăr). Numărul cazurilor publicate în literatură, pînă în anul 1978, era de 150, fapt ce dovedeşte incidenţa scăzută a bolii.

Anemie hipoplastică cu pancitopenie. Rareori anemia este diagnosticată ca atare, de cele mai multe ori fiind descoperită cu ocazia investigaţiilor de laborator făcute pentru tendinţa la sîngerare pe care o prezintă bolnavii. Frecvent bolnavii prezintă: epistaxis ; hemoragii cutanate sau digestive ; rareori hemoragie meningo-cerebrală.

Pigmentaţie cutanată. Pe tegumente apar, datorită melaninei în exces, mici pete brune („cafea cu lapte“) sau mari placarde, alternînd uneori cu pete de vitiligo. Localizarea electivă a petelor pigmentare, în ordine descrescîndă este : pe trunchi, în regiunea inghinală, în axile şi pe gît.

Numeroase anomalii congenitale :

— cranio-faciale : microcefalie ; anomalii de formă şi de implantare a urechilor ;

— oculare : microoftalmie ; strabism ; ptoză palpebrală ; nistagmus ;

— osoase : absenţa osului radial sau/şi a policelui ; sindactilie ; hipoplazie sau absenţa eminenţei tenare ; luxaţie congenitală de şold ;

— endocrine : hipogenitalism ; întîrzierea dezvoltării staturo-ponderale, realizînd uneori un adevărat „nanism“.

— cardiovasculare : persistenţa canalului arterial ; coarctaţie de aortă. Mc Donald şi Misashan (1968) insistă asupra unui simptom vascular important şi anume absenţa pulsului radial în multe din cazurile diagnosticate de autori ; aceasta s-ar datora unei malformaţii vasculare la acest nivel ;

— distrofie splenică : splină mare, ptozată ;

— agenezie sau malformaţii renale.

Manifestări neuro-psihice, prezente inconstant :

— hipotonie musculară generalizată ;

— exagerarea reflexelor osteotendinoase şi cutanate ;

— nistagmus ;

— întîrzierea dezvoltării psihice.

Examenele de laborator furnizează date edificatoare :

În sîngele periferic : seria albă poate rămîne de cele mai multe ori normală, în timp ce seriile roşie şi trombocitară sînt modificate precoce. Tabloul hematologic prezintă :

— anemie normo- sau megalocitară (parabiermeriană), cu anizocitoză şi poikilocitoză ; deseori apar hematii în „semn de tras la ţintă“ sau chiar hematii nucleate ; numărul reticulocitelor este totdeauna uşor crescut ;

— leucopenie importantă (uneori numărul leucocitelor scade sub 3 000/mm^3); neutropenie relativă ;

— trombocitopenie importantă (de cele mai multe ori sub 100 000/mm^3) responsabilă de sindromul hemoragic, întîlnit deseori la aceşti bolnavi.

De multe ori trombocitopenia reprezintă semnul hematologic precoce, şi apare cu mult înaintea afectării celorlalte serii ale măduvei. Trombocitopeniei din periferie îi corespunde o scădere sau chiar dispariţia megacariocitelor din măduva osoasă. Explorarea izotopică a duratei medii de viaţă a trombocitelor este normală. Rezistenţa trombocitopeniei la tratamentul cu hormoni androgeni este crescută.

În măduva hematopoietică se întîlneşte aproape totdeauna hipocelularitate, traducînd existenţa hipoplaziei sau chiar aplaziei medulare, cu răsunet pe toate seriile măduvei ; excepţional se poate întîlni normo- sau chiar hipercelularitate.

În mod nespecific şi nesemnificativ, apar şi *alte modificări biologice :* hiperfosfatemie ; hipokaliemie ; hipocalcemie ; acidoză metabolică ; aminoacidurie ; glicozurie.

Examenul radiologic al sistemului osos pune în evidenţă, de multe ori, hipoplazia sau absenţa primului metatarsian sau/şi a falangelor, ale oaselor carpului şi radiusului. Uneori se constată ingroşarea oaselor craniului. Deseori se întîlnesc modificări osoase edificatoare pentru rahitism sau pentru osteomalacie. Prin examenul radiologic se poate aprecia şi tulburarea creşterii osoase, după apariţia (de obicei întîrziată) nucleilor de osificare a diferitelor oase.

Etiopatogenie. Etiologia este necunoscută. Sindromul Fanconi reprezintă o anomalie congenitală a hematopoiezei, cu caracter familial. Transmiterea ereditară se realizează după modul recesiv autosomal, dar cu slabă penetranţă ; apare mai frecvent la sexul masculin decît la cel feminin (raport 2:1).

În familiile acestor bolnavi s-a notat incidenţa crescută a leucemiei. Aceasta ar putea fi pusă în legătură cu prezenţa aberaţiilor cromozomale, întîlnite în majoritatea cazurilor studiate din punct de vedere genetic. Cariograma prezintă atît aberaţii numerice (aneuploidie) cît şi structurale (rupturi cromatidice şi izocromatidice ; interschimburi cromatidice ; deleţii ; endomitoze).

Cercetarea citogenetică prin tehnica bandării (Olinici şi colab., 1978) a confirmat anomaliile cromozomice, aducînd şi unele date în plus. Astfel, punctele de rupere cromatidică sau izocromatidică sînt localizate exclusiv la nivelul benzilor G clare şi interesează în special regiunile telomerice ; se constată de asemenea prezenţa micronucleilor şi a condensărilor cromozomale. Aceste anomalii interesează limfocitele T și B, precum și celulele medulare și fibroblaștii. Astfel de aberații cromozomale au fost descrise chiar și la părinții bolnavilor, într-un procent ridicat de cazuri.

Aceste modificări cromozomale deosebesc sindromul Fanconi de alte forme de anemii aplastice ; îl apropie în schimb de sindromul Bloom (vezi acest sindrom), singurele deosebiri între ele constînd în predominanța leziunilor de tip cromatidic în sindromul Fanconi și a celor de cromozomi în sindromul Bloom. Modificările cromozomale descrise nu sînt însă specifice sindromului Fanconi, deoarece ele pot apărea și în alte circumstanțe : după o agresiune toxică (chimică ?) asupra organismului ; după iradieri prelungite sau după unele agresiuni virotice (rubeolă, herpes).

Evoluția și prognosticul sînt nefavorabile, vindecarea spontană fiind excepțională. Anemia se agravează progresiv și nu poate fi influențată prin tratament. Moartea survine de obicei după 2—5 ani de la debut, prin infecții supraadăugate, hemoragii (în special meningo-cerebrale) sau hepatite posttransfuzionale. Sînt însă și cazuri cu evoluție mai puțin severă, așa încît supraviețuirea pe o perioadă îndelungată de timp este posibilă. Mc Donald și colab. (1968) comunică două cazuri cu supraviețuire pînă în jurul vîrstei de 20 de ani.

Uneori, la bolnavii cu sindrom Fanconi, după cîțiva ani de evoluție, apare fie o leucoză acută fie alte neoplazii (carcinom hepatic, carcinoame pavimentoase), incidența acestora fiind mult mai crescută decît la restul populației, datorită probabil, marii fragilități a cromozomilor acestor bolnavi la diverși agenți cancerigeni.

Tratamentul este în general dificil, iar rezultatele lui sînt trecătoare, ca dealtfel în toate anemiile aplastice. Obiectivele urmărite sînt :

1. Corectarea stării de hipoxemie.

2. Tratarea complicațiilor infecțioase.

3. Stimularea hematopoiezei.

4. Splenectomia sau iradierea splenică.

1. *Hipoxemia* se corectează prin transfuzii de sînge. Ritmul și cantitatea de sînge ce urmează a fi transfuzat bolnavului este în funcție de severitatea anemiei. Ca principiu, se recomandă transfuzii de sînge pînă cînd valoarea hemoglobinei ajunge la 8—9 g/100 ml sînge sau hematocritul la 30—35% ; aceste valori atinse, dau garanția înlăturării anoxemiei.

Dacă apar hemoragii prin trombocitopenie, se va administra bolnavului masă trombocitară sau sînge proaspăt recoltat pe material siliconat, pentru a împiedica astfel distrugerea trombocitelor.

Deoarece bolnavii nu au capacitatea de a utiliza fierul rezultat din distrugerea eritrocitelor, repetarea transfuziilor la intervale reduse poate duce în timp de 1—2 ani la apariția hemosiderozei posttransfuzionale.

2. *Tratarea infecțiilor supraadăugate* se realizează prin administrare de antibiotice, preferabil în funcție de rezultatele antibiogramei. Se recomandă utilizarea, în cele mai multe cazuri, a penicilinei cristaline, penicilinelor de semisinteză și a tetraciclinelor ; cloramfenicolul este contraindicat deoarece are acțiune de inhibiție medulară.

3. *Stimularea hematopoiezei* se încearcă prin :

— administrare de hormoni corticosteroizi : prednison în doze de 1—1,5 mg/kilocorp/zi, oral, repartizat în 4 prize la 6 ore ; superprednol în doză de 0,1—0,2 mg/kilocorp/zi, oral, în 4 prize, la interval de 6 ore. Medicația corticoidă se administrează pe o perioadă de 5—6 zile ; dacă în acest interval nu apar semne de ameliorare a tabloului hematologic (creșterea numărului de reticulocite și de leucocite) se întrerupe acest tratament ;

— administrare de hormoni androgeni (singuri sau în asociere cu hormonii corticosteroizi). Dintre aceștia se recomandă: metiltestosteron în doză de 1—2 mg/kilocorp/zi, i.m. ; propionat de testosteron în doză de 2 mg/kilocorp/zi, oral.

Asocierea hormonilor androgeni cu cei glucocorticoizi, în terapeutica sindromului Fanconi, a dat în unele cazuri, rezultate spectaculare în ceea ce privește obținerea unor remisiuni de lungă durată ; nu se poate obține și vindecarea, recăderile fiind regula. În plus, prin administrarea prelungită a hormonilor androgeni există riscul masculinizării excesive. În unele cazuri, apar reacții imune la testosteron și cortizon, ceea ce determină diminuarea posibilităților terapeutice și așa destul de reduse.

S-au mai încercat, dar fără rezultat, injecții sau transplante de măduvă osoasă.

4. *Splenectomia sau iradierea splenică* s-a încercat în cazurile în care hemoliza importantă este declanșată sau întreținută de manifestările de hipersplenism. Rezultatele nu sînt concludente, deoarece numărul cazurilor tratate astfel nu este prea mare iar remisiunile obținute după splenectomie sau după iradierea splenică. nu au fost de durată.

Bibliografie

1. FANCONI G. — *Schweiz. med. Wschr.*, 1965, 95, 1 461.
2. JUHL J., WESEMBERG L., GWINN L.— *Radiology*, 1967, 4, 646.
3. Mc DONALD R., MISASHAN S. R. — *Helv. Paediat. Acta.*, 1968, 8, 566.
4. PALADE C., POSTELNICU R., STĂNICĂ N., BORȘ A., DIMITRIU M. — *Pediatria (București)*, 1970, 2, 149.
5. GEORMĂNEANU M., ROȘIANU S. — Patologia sugarului și copilului mic, Ed. medicală, București, 1975, 563.
6. COLLAZO V. A., BLANCH R. F., MARTINEZ V. A., MASSIEU A. J. — *Rev. Espan. Pediat.*, 1975, 31, 184, 541.
7. SCHULMAN J. D., SCHNEIDER J. A. — *Pediat. Clin. Amer.*, 1976, 23, 1 779.
8. SCHAISON G., BURIOT D. — *Méd. infant.*, 1977, 84, 4, 357.
9. OLINICI D. C., BUTNARIU J., GROSU M., DOBAY O. — *Pediatria*, 1978, 27, 1, 57.
10. AYNSLEY-GREEN A. — *Arch. Dis. Childh.*, 1978, 53, 2, 126.
11. PETRESCU-COMAN V. (sub redacția)— Actualități în pediatrie, Ed. Medicală, București, 1979, 132.

Fanconi-Hegglin

Descris inițial de către G. Fanconi în anul 1936 și ulterior de către R. Hegglin în anul 1940, *„sindromul Fanconi-Hegglin“* se caracterizează prin asocierea constantă a pneumoniei sau bronhopneumoniei cu serosecreția Wassermann totdeauna pozitivă. Același sindrom este cunoscut de atunci sub diferite alte denumiri : *„pneumonia Wassermann pozitivă, pseudoluetică“*, *„sindrom cataral al căilor respiratorii, cu reacția Wassermann pozitivă“*, *„bronhopneumonia subacută hilifugă, cu reacția Wassermann pozitivă“*, *„pneumopatia nesifilitică seropozitivă“*.

Simptomatologie. Debutul clinic este necaracteristic. La copiii cu antecedente alergice sau cu bronșite recidivante, apar lent și progresiv, manifestări clinice care pot simula o infecţie tuberculoasă. Bolnavul prezintă : catar nazal ; tuse ; subfebrilitate ; astenie ; anorexie ; scădere sau staţionare ponderală ; stare generală alterată.

După 2—3 săptămîni manifestările clinice devin mai accentuate, caracteristice unei afecţiuni bronhopulmonare. Bolnavul prezintă în acest stadiu : rinoree abundentă ; stare subfebrilă ; extremităţi cianotice şi reci ; tuse frecventă, productivă, cu expectoraţie mucoasă ; dispnee expiratorie moderată ; raluri subcrepitante, crepitante şi sibiloronflante, răspîndite difuz pe toată aria pulmonară.

Examenul radiologic evidenţiază aspecte de pneumonie lobară sau pseudolobară, de bronhopneumonie miliară, sau de infiltraţie hilifugă cu focar inflamator parahilar.

Examenele biochimice evidenţiază totdeauna : reacţia Wassermann pozitivă ; VSH crescută.

Etiopatogenie. Etiologia nu este complet lămurită. Se pare că, în cele mai multe cazuri, este vorba de o infecţie virotică produsă de un virus care nu a fost încă izolat ; pentru această etiologie pledează caracterul uneori epidemic al sindromului. Mai mult, Rossier găseşte chiar purtători sănătoşi cu seroreacţie Wassermann pozitivă în perioada epidemică şi crede că la aceştia, pentru ca sindromul să devină manifest clinic, trebuie să existe o anumită predispoziţie. Predispoziţia despre care vorbeşte Rossier ar putea fi constituită de terenul alergic al bolnavului, deoarece se face o legătură directă între sindromul Fanconi-Hegglin şi stările alergice (manifestările clinice şi serologice caracteristice acestui sindrom apar mai ales la bolnavi cu bogate antecedente alergice).

Hegglin consideră chiar că la aceşti bolnavi există o anumită fracţiune proteică, responsabilă de seroreacţia Wassermann pozitivă.

Evoluţia şi prognosticul sînt în general bune, vindecarea clinică şi biologică survenind după cîteva săptămîni de evoluţie subacută.

Tratament. Nu există tratament etiologic, dar administrarea unui antibiotic cu spectru larg, din grupul tetraciclinelor, pare să favorizeze şi să scurteze evoluţia clinică şi să prevină suprainfecţiilor pulmonare.

Bibliografie

1. FANCONI G. — *Schw. med. Wschr.*, 1936, 66, 821.
2. HEGGLIN R. — *Zbl. des. Radiol.*, 1941, 33, 497.
3. LEIBER B., OLBRICH G. — Die klinischen Syndrome, Band I, Ed. Urban şi Schwarzenberg, München-Berlin-Viena, 1966, 230.
4. FEIGHIN M. (sub redacţia) : Lexicon de simptome şi sindroame (traducere), Ed. medicală, Bucureşti, 1967, 76.

Foerster

Sindromul descris în anul 1909 de către Foerster, este de fapt, o varietate clinică de encefalopatie infantilă, relativ frecvent întîlnit la copil în general şi la sugar în special, caracterizat prin prezenţa atoniei musculare şi astaziei. În literatura medicală acelaşi sindrom apare sub numeroase alte denumiri : *„diplegia Foerster“*, *„diplegia cerebro-cerebeloasă Clark“*, *„displegia atonică congenitală“*, *„sindrom atonic-astatic“*.

Simptomatologie

— Hipotonie, mergînd pînă la atonie musculară ; musculatura membrelor (mai ales a celor inferioare) și a capului este hipotonă și din acest motiv copilul nu poate să meargă și nici să-și țină capul.

— Astazie (imposibilitatea sugarului sau copilului mic de a păstra stațiunea verticală), apărută ca o consecință a atoniei musculare.

— Reflexe proprioceptive normale sau exagerate (spre deosebire de hipotonia congenitală Oppenheim, în care acestea sînt abolite).

— Adipozitate de tip hipofizar, prin perturbarea funcțiilor hipotalamice.

— Febră de origine centrală.

Examenul pneumoencefalografic evidențiază uneori ușoară hidrocefalie internă, de obicei cu dilatarea ventriculului al III-lea.

Etiologia și patogenia nu sînt precizate.

Tratament eficient nu există.

Bibliografie

1. FANCONI G., WALLGREN A. (sub redacția) — Manual de pediatrie, Ediția VII-a (traducere), Ed. medicală, București, 1965, 972.
2. LEIBER B., OLBRICH G. — Die klinischen Syndrome, Band I, Ed. Urban și Schwarzenberg, München-Berlin-Viena, 1966. 242.

Foix

Sindromul descris de Foix în anul 1922, cunoscut de atunci, fie purtînd numele autorului, fie *„sindromul peretelui extern al sinusului cavernos"*, reprezintă un ansamblu plurisimptomatic, traducînd lezarea elementelor nervoase conținute în peretele extern al sinusului cavernos. Apariția sindromului clinic se datorează de obicei existenței unui proces tumoral sau unui anevrism carotidian.

Simptomatologie. Toate simptomele clinice traduc afectarea nervilor cranieni — perechile a III-a, a IV-a, a V-a și a VI-a cu tulburări oculare consecutive acestora și cu pareza simpaticului;

— pareză în teritoriul trigemenului, prin afectarea ramurilor oftalmice și maxilare superioare;

— pareza simpaticului;

— oftalmoplegie (paralizia oculomotorilor prin atingerea perechilor a III-a și a IV-a de nervi cranieni);

— keratită neuroparalitică.

În cadrul aceluiași sindrom, bolnavii prezintă uneori o simptomatologie puțin diferită, prezentînd *„triada simptomatică Jaccoud"* compusă din: paralizia nervilor oculari; nevralgie trigeminală; cecitate.

După ce P. Bonnet și I. Bonnet au descris în anul 1955 un nou sindrom, cu un cadru simptomatic mai larg, există tendința de a considera sindromul Foix ca o parte componentă a acestuia.

Etiopatogenie. Sindromul Foix este datorat lezării elementelor nervoase în peretele extern al sinusului cavernos, fie prin procese tumorale invadante, apărute la orice vîrstă (dar cu precădere la vîrsta adultă), fie prin anevrisme carotidiene congenitale, întîlnite de cele mai multe ori la adult și numai rareori la copilul mai mare.

Evoluția și prognosticul sînt severe atît prin natura, de obicei malignă a tumorilor invadante, cît și prin localizarea în vecinătatea formațiunilor nervoase deosebit de importante (nervi cranieni) a anevrismelor carotidiene.

Tratament. Sindromul propriu-zis nu are un tratament specific, trebuind înlăturată, în măsura în care este posibil, cauza care determină apariția lui (tumoarea sau anevrismul) prin röntgenterapie și respectiv prin exereză chirurgicală.

Bibliografie

1. LEIBER B., OLBRICH G. — Die klinischen Syndrome Band I, Ed. Urban și Schwarzenberg, München-Berlin-Viena, 1966, 242.
2. FEIGHIN M. (sub redacția) — Lexicon de simptome și sindroame (traducere), Ed. medicală, București, 1967, 33.

Forney

În 1966 N. R. Forney, B. J. Robinson și D. J. Pascal descriu la o mamă și la două dintre cele patru fiice ale sale un nou sindrom, care asociază surditatea de tip transmisie cu insuficiența mitrală și anomalii osteoarticulare.

Simptomatologie.

Surditate, totdeauna severă, cu debut precoce ; este de tip transmisie și evoluează ireversibil.

Insuficiența mitrală, depistată tardiv, printr-un examen sistematic de specialitate ; este evidentă clinic și confirmată de unele probe hemodinamice.

Anomalii osteoarticulare nu sînt severe dar pot determina un ușor grad de impotență funcțională : redori articulare ; semianchiloze ; derivații ale capetelor articulare în cavitățile articulare ; incurbări ușoare ale oaselor lungi.

Etiopatogenia nu este precizată. Se consideră totuși că este vorba de o anomalie ereditară transmisă probabil după modul autosomal dominant, cu penetranță variabilă. Din punct de vedere patogenic, sindromul Forney se încadrează în rîndul histodisplaziilor țesutului conjunctiv, asemănîndu-se cu sindromul L.E.O.P.A.R.D, cu care, dealtfel, tind să-l unifice unii autori. Faptul că acest caz rămîne unic în literatura de specialitate nu permite alte considerații etio-patogenice.

Evoluția și prognosticul sînt nefavorabile, datorită evoluției progresive a bolii și ireversibilității leziunilor cardiace și otice ; în plus insuficiența mitrală poate evolua nefavorabil spre o insuficiență cardiacă ireductibilă.

Tratament specific nu există.

Bibliografie

1. FORNEY N. R., ROBINSON B. J., PASCAL D. J. — *J. Pédiat.*, 1966, 68, 1.
2. PERNOT C., HENRY M., DEBRUILLE C. — *Méd infant.*, 1974, 80, 1, 115.

Franceschetti

Sindromul descris în anul 1944 de către A. Franceschetti este o disostoză mandibulo-facială, caracterizată prin prezența de numeroase anomalii cranio-faciale ; restul organismului este de aspect și conformație normală. Cunoscut mai ales sub denumirea de *„sindrom Franceschetti“* (în literatura franceză și germană), sindromul mai apare și sub alte denumiri : *„sindrom Treacher-*

Collins“ (în literatura anglosaxonă), *„sindrom Shwahlen“, „sindrom Franceschetti-Shwahlen“, „sindrom Berry“, „complexul Berry-Thomson“, „disostoza mandibulo-facială Franceschetti“, „sindromul Franceschetti-Klein“, „sindrom Nager“, „disartroza facială Nager“.*

Simptomatologie. Ceea ce caracterizează din punct de vedere clinic acest sindrom este diversitatea și varietatea anomaliilor cranio-faciale ; nu toate aceste anomalii coexistă la același bolnav, ci se pot asocia între ele, în cele mai diverse combinații. Astfel, bolnavii pot prezenta :

— poziție oblică, „antimongoloidă“ a fantelor palpebrale și îndoirea marginii pleoapei în treimea ei externă ;

— microoftalmie ;

— cataractă congenitală ; colobomă palpebrală inferioară ;

— hipoplazie mandibulară și retrognatism : bărbia mică și retrasă contrastează cu macrostomia ; micrognația, deși evidentă, este mai puțin importantă decît în sindromul Robin Pierre ; unghiul fronto-nazal șters, realizînd profilul de „pește“ ;

— hipoplazia oaselor feței (mai ales a osului zigomatic) sau înfundarea lor ; în oasele feței apar numeroase fistule oarbe, localizate mai ales pe linia ce unește comisura bucală cu urechea ;

— boltă palatină înaltă, sau dehiscentă (întîlnită în circa 40% din cazuri) ;

— anomalii dentare : dinți hipoplazici ; spații largi interdentare ; mușcătură deschisă (dinții din maxilarul superior nu întîlnesc și nu se suprapun peste cei ai maxilarului inferior) din cauza retrognatismului și micrognatismului ; implantare dentară vicioasă ;

— macrostomie simetrică sau asimetrică (în cazul lipsei de fuziune embrionară a mugurilor maxilari și mandibulari) ;

— anomalii ale urechilor : pavilionul urechii poate fi deformat ; pliuri șterse ; implantare vicioasă (de obicei jos implantate) ; uneori anomaliile urechii interesează atît urechea medie cît și pe cea internă, în acest caz se asociază surditatea ;

— creșterea atipică a părului : părul coboară mult în regiunea frontală și către obraji, în formă de „favoriți“ ; uneori se constată și alopecie parțială.

Inconstant se mai asociază :

— întîrziere psihică, de obicei moderată ;

— fisură labio-palatină ;

— atrezie coanală ;

— anomalii craniene : oxicefalie ; hidrocefalie ; microcefalie ; disostoză cranio-facială tip Cruzon ;

— deformarea cuștii toracice ;

— anomalii vertebrale, localizate mai ales la coloana cervico-dorsală, sub formă de hemivertebre, de spina bifida sau rahischizis ;

— diverse malformații ale extremităților : sindactilie ; gambe incurbate ;

În cadrul sindromului Franceschetti, se descriu astăzi mai multe forme clinice :

— forma incompletă descrisă încă din anul 1900 de Collins, în care lipsesc anomaliile auriculare ;

— forma frustă descrisă în anul 1889 de către Berry, în care sînt prezente numai anomaliile oculo-palpebrale ;

— forma unilaterală (extrem de rară) în care anomaliile sînt localizate preferențial, numai la o parte a extremității cranio-faciale ;

— forma atipică, prezentînd numai cîteva trăsături ale complexului simptomatic ; aceste forme sînt extrem de rare și foarte dificil de diagnosticat ;

— forma cunoscută sub denumirea de *„disartroză acrofacială Nager“*, reprezentînd o asociere plurimalformativă : anomalii linguale, sinartroză radio-cubitală, anomalii genitale, cardiomegalie, disartroză cranio-facială ; nanism statural, întîrziere mintală ; consanguinitatea părinţilor pare să joace un rol important în apariţia sindromului la descendenţi ; se transmite după modul autosomal recesiv ;

— forma completă, asociată cu sindromul Goldenhar sau cu sindromul Klippel-Feil (vezi aceste sindroame).

Etiopatogenie. Sindromul Franceschetti este datorat unei displazii de cauză necunoscută, a segmentului embrionar al primului şi uneori şi al celui de al doilea arc branhial, probabil între a 5-a şi a 9-a săptămînă de gestaţie (atunci cînd încep să se dezvolte mugurii viscerali primitivi) şi manifestată printr-o oprire în dezvoltarea oaselor faciale, deoarece ele provin din aceste arcuri branhiale. Anomalia genetică ar apărea şi sporadic dar cele mai multe cazuri descrise au caracter familial, motiv pentru care se admite unanim astăzi transmiterea ereditară după modul autosomal dominant, cu expresivitate înaltă a mutaţiilor genetice, manifestîndu-se însă neregulat, prin existenţa unei gene pleiotrope. Cariotipul, în toate cazurile cercetate, a fost normal. În privinţa cauzei care poate induce aceste modificări embriogenetice, au fost incriminate virusuri şi bacterii (virusul rubeolic, gripal sau bacilul difteric), care determină îmbolnăvirea mamei în primele săptămîni de sarcină.

Evoluţia şi prognosticul sînt favorabile. Există posibile forme letale, dependente de unele malformaţii severe asociate. În formele obişnuite de boală evoluţia este relativ bună ; existenţa anomaliilor variate, dar puţin severe, permite o viaţă cvasinormală, dar în privinţa recuperării anatomice şi chiar funcţionale, şansele de reuşită sînt reduse, motiv pentru care bolnavul îşi creează un complex de inferioritate. Recuperarea psihosocială este dificilă în cazurile cu surditate totală şi deficit intelectual.

Tratament. Ca şi în alte displazii embrionare, nici în aceste cazuri nu există un tratament etiologic.

Intervenţia chirurgicală este indicată uneori pentru corectarea tulburărilor de masticaţie, deglutiţie şi ale vorbirii sau chiar şi numai pentru motive estetice, în general, după vîrsta de 2 ani.

Tulburările de auz se pot corecta, cel puţin parţial, prin plastie de timpan sau numai prin simpla protezare acustică cu aparate auditive.

Bibliografie

1. FRANCESCHETTI A. — *Bull. Schweiz. Akad. med. Wiss.*, 1944, 1, 60.
2. FANCONI G., WALLEGREN A. (sub redacţia) — Manual de pediatrie, ed. VII-a (traducere), Ed. medicală, Bucureşti, 1965, 58, 943.
3. GELLIS S. (sub redacţia) — Year Book of Pediatrics, Ed. Year Book Medical Publishers, Inc. Chicago, 1970, 753.
4. MONNET P. — *Méd. infant.*, 1972, 3, 193.
5. GEORMĂNEANU M., LĂZĂRESCU P., KAUFMAN MARCU S.—*Pediatria*, Bucureşti, 1974, 23, 5, 399.
6. BURTON K. B., NADLER L. H. — *J. Pédiat.*, 1977, 1, 84.

Freeman-Sheldon

În anul 1938 A. E. Freeman împreună cu J. H. Sheldon descriu un sindrom pluridistrofic, anomaliile constante şi caracteristice acestui sindrom fiind localizate la faţă, corp şi tars ; în unele publicaţii medicale, aceleaşi anomalii apar reunite sub denumirile de *„distrofie cranio-carpo-*

tarsală" și de *„disostoză cranio-carpo-tarsală"*.

Simptomatologie.

Anomalii faciale, conferind bolnavului o fizionomie caracteristică, rezultată din : față și gură foarte mică ; înfundarea buzei superioare ; fața aplatizată, dar cu obrajii rotunzi ; ochii înfundați în orbite, și orbite foarte mici ; nas mic, cu aripi nazale hipoplazice ; hipertelorism ; epicantus ; strabism ; gingii înalte.

Anomalii ale extremităților :

— degetele de la mîini sînt lungi, în permanentă contractură și adesea deviate cubital ; malformații similare la degetele de la picioare ; pe fața internă a policelui există niște formațiuni cornoase ca niște „pernițe" ; pe fața palmară a primelor falange există atrofie cutanată ;

— deformări ale membrelor superioare și inferioare : genu valgum ; picioare cu aspect de „crosă de golf".

Anomalii asociate inconstant :

— spina bifida ocultă ;

— nanism armonic, cu dezvoltare hipostaturală încă de la vîrsta de copil mic.

Etiopatogenie. Nu se cunoaște etiologia. Anomaliile caracteristice acestui sindrom par să fie consecința unei embriopatii, probabil de cauză infecțioasă, anomalia fiind transmisă după modul autosomal dominant. Din punct de vedere patogenic, se crede că este vorba de o fenocopie, prin lipsă de substanță în embriogeneză.

Evoluția este cronică, toate anomaliile avînd caracter ireversibil. Totdeauna intelectul este normal.

Tratament eficient nu există.

Bibliografie

1. FREEMAN E. A., SHELDON H. J. — *Arch. Dis. Child. (Londra)*, 1938, 13, 277.
2. OTTO M. G. — *Zschr. Kinderhk.*, 1953, 73, 240.
3. LEIBER O., OLBRICH G. — Die klinischen Syndrome, Band I, Ed. Urban și Schwarzberg, München-Berlin-Viena, 1966, 251.
4. GEORMĂNEANU M. — Patologie indusă prenatal, Ed. medicală, București, 1978, 627.

Gasser (sindrom hemolitic-uremic)

În anul 1955 C. Gasser descrie un sindrom, întîlnit frecvent la copii și extrem de grav, caracterizat prin asocierea constantă : nefropatie acută hematurică + anemie hemolitică și inconstant, trombocitopenie + hipertensiune arterială + manifestări neurologice. Sindromul este cunoscut și sub denumirile : *„sindrom hemolitic uremic acut", „sindrom eritroblastopenic acut", „sindrom Gasser-Karrer", „sindrom nefroanemic", „sindrom nefrohemolitic", „glomerulonefrita acută cu anemie".*

Simptomatologie. Sindromul apare la copil, cu frecvența și severitatea cea mai mare la sugari ; constituie, la această vîrstă, cauza principală a insuficienței renale acute.

Debutul se manifestă la sugar, de cele mai multe ori printr-o gastroenterită ușoară sau severă ; alteori printr-o hemoragie bruscă gastrointestinală, renală sau cutanată și, numai excepțional, printr-o insuficiență respiratorie acută.

La copilul mic și rareori la sugar, sindromul debutează printr-o simptomatologie necaractersitică : febră ; coriză ; tuse ; vărsături ; diaree.

După o perioadă variabilă de timp (între 1 și 10 zile de la debut) apar manifestări clinice severe și cu evoluție progresivă. Bolnavul prezintă una sau mai multe manifestări clinice :

— paloare ; tegumente cu aspect de „icter flavinic" ;
— hemoragii cutanate ;
— hematurie masivă ; uneori numai hemoglobinurie moderată ;
— oligurie, mergînd rapid pînă la anurie ;
— convulsii.

Dintre acestea, asocierea clinică cea mai frecventă este : paloare + manifestări renale.

Manifestările hemoragice apar sub formă de purpură, echimoze cutanate, hematemeză, melenă, hematurie sau hematoame la locul injecțiilor. Hemoragiile meningee sînt excepționale, dar cînd apar, sînt deosebit de grave. Sindromul hemoragic apare de obicei între a 2-a și a 4-a zi de evoluție și corespunde scăderii importante a numărului trombocitelor din periferie.

Manifestările renale realizează, în ansamblu, o nefropatie acută hematurică sau anurică ; apar odată cu instalarea anemiei hemolitice și se manifestă clinic prin :

— hematurie importantă, macroscopică ;
— oligo-anurie constantă (la nou-născut, de multe ori, manifestarea de debut a bolii o constituie anuria) ;
— edeme generalizate, dar trecătoare.

Manifestările hematologice, întotdeauna prezente, sînt severe și se instalează de obicei brusc. Anemia hemolitică acută este cea mai severă formă de manifestare clinică a sindromului hematologic.

Manifestările neurologice sînt frecvente și precoce ; apar de obicei în primele trei zile de evoluție și sînt, de cele mai multe ori, tranzitorii. Forma de manifestare cea mai frecventă este starea de torpoare ; mai rar se manifestă sub forma crizelor de hipertonie. În schimb, cea mai severă manifestare neurologică o constituie convulsiile. Ele apar fie precoce (datorate hipocalcemiei, hipertensiunii arteriale sau edemului cerebral) fie tardiv, datorate dezordinilor hidroelectrolitice secundare insuficienței renale acute.

Hipertensiunea arterială este, de cele mai multe ori, precoce (survenind de obicei în prima sau a doua zi de boală) ; rareori se instalează tîrziu, odată cu insuficiența renală terminală. Valorile maximei nu ating cifre foarte înalte și de obicei, nu depășesc 140 mm Hg. În cazurile în care tensiunea arterială atinge valori foarte mari (160—190 mm Hg), mai ales la sugar, se instalează destul de repede insuficiența cardiacă stîngă, manifestată prin apariția edemului pulmonar acut.

Manifestări generale : febră ; anorexie ; paloare ; astenie ; vărsături; diaree persistentă; stare de deshidratare; erupți cutanate (rujeoliforme, scarlatiniforme) ; edeme generalizate ; cu timpul și stare generală alterată. Inconstant se asociază hepatosplenomegalia sau/și adenopatii generalizate.

În tabloul clinic apar deosebiri în funcție de vîrsta la care se instalează sindromul. Astfel, la sugari tabloul clinic este dominat de prezența palorii accentuate, diareei (la început lichidă, apoi sanguinolentă), anuriei sau convulsiilor ; la copilul mai mare apare deseori icter sau subicter și rareori convulsii iar anemia se instalează tardiv.

Examenele bioumorale. Numeroasele și profundele modificări bioumorale constituie unele din semnele cardinale ale sindromului Gasser.

Examenul hematologic evidențiază:

— anemie hemolitică. Se instalează brusc iar criza de deglobulinizare duce rapid la diminuarea numărului de hematii sub 3 000 000/mm^3 și de multe ori, în jurul cifrei de 1 000 000/mm^3, cu numeroase hematii fragmentate, retractate, crenelate, în formă de „vîrf de lance“ sau chiar microsferocite şi schizocite. Anomaliile eritrocitelor se datorează unei hemolize extracorpusculare, produsă în momentul pasajului prin arteriolele afectate de un proces de tromboză ;

— creşterea numărului de reticulocite (peste 15‰) şi prezenţa de normoblaşti în sîngele periferic, după criza hemolitică ; aceasta traduce o regenerare medulară bună ;

— leucocitoză importantă, cu numeroase elemente tinere în sîngele periferic (mielocite, mieloblaşti şi chiar şi limfoblaşti) ; după o evoluţie îndelungată, leucocitoza este înlocuită cu leucopenie cu eozinofilie ;

— trombocitopenie severă. Valorile trombocitelor sînt constant situate sub 120 000/mm^3 ; cînd scăderea lor este foarte pronunţată (în jur de 80 000/mm^3) apar diverse manifestări hemoragipare. Durata de viaţă a trombocitelor este mult diminuată ;

— tulburarea coagulării : timpul de sîngerare şi de coagulare sînt crescute : creşte timpul de protrombină ; scad factorii II, V şi VIII ai coagulării ; cresc produşii de degradare a fibrinei.

Cercetarea funcţiei hepatice arată:

— bilirubina indirectă crescută (peste 20 mg/l) în crizele de deglobulinizare ;

— creşterea transaminazelor glutamic-piruvică şi glutamic-oxalacetică ;

— creşterea fosfatazelor alcaline.

Cercetarea funcţiei renale permite următoarele constatări :

— albuminurie masivă, care precede cu 2—3 zile apariţia hematuriei ;

— hematurie ; cilindrurie ;

— glicozurie tranzitorie ;

— retenţie azotată, totdeauna prezentă, atinge uneori cifre mari (3,5 g/l) dar, de cele mai multe ori, valoarea ureei sanguine este în jur de 1 g/l.

Apar şi alte modificări bioumorale:

— hipoproteinemie (sub 45 g/l) determinată de pierderile renale crescute ;

— calcemie scăzută ;

— hiperkaliemie prin hemoliză severă ;

— acidoză metabolică moderată.

Electroencefalograma evidenţiază uneori, alterări ale traseelor bioelectrice, caracterizate prin apariţia de unde lente, generalizate, fără semne de focalizare.

Examenul fundului de ochi arată, de cele mai multe ori, edem şi microhemoragii.

Examenele anatomopatologice. Cercetarea microscopică evidenţiază modificări morfopatologice caracteristice sindromului, sistematizate în 3 categorii de leziuni :

1. Microangiopatie trombotică, exclusiv renală.

2. Microangiopatie trombotică generalizată. Aceste două tipuri histopatologice sînt caracterizate prin lezarea electivă a zonei subendoteliale, absenţa proliferării endoteliale, tendinţa la tromboze şi la organizarea fibroasă.

3. Necroză corticală renală uni- sau bilaterală ; acest tip de leziune constituie apanajul sugarului şi determină rapid anurie.

La sugar se asociază uneori şi infarctizări hemoragice ale piramidelor renale iar la copilul mai mare, microangiopatia trombotică renală se asociază cu leziuni arteriolare difuze, în organe ca : intestin, splină, plămîn, creier.

În formele benigne ale bolii, toate leziunile renale sînt discrete şi au localizare strictă, în focar.

Etiopatogenia este obscură. S-a observat, în mai multe rînduri şi de mai mulţi autori, apariţia cazurilor în mici epidemii, mai ales în sezonul de vară şi toamnă. Apariţia sindromului ar fi precedată, de multe ori, de episoade infecţioase ; alteori apare după unele vaccinări (diftero-tetanică ; antipertussis ; antitifică ; antipoliomielitică). Aceste observaţii au determinat pe unii autori să admită etiologia infecţioasă a sindromului ; cercetările bacteriologice (exsudatul faringian ; coproculturile ; uroculturile ; hemoculturile) sînt însă negative. Încercările de izolare a unor virusuri au identificat uneori virusul Coxsakie tip A_4, arbovirusuri, mixovirusuri, rickettsii ; totuşi nu sînt argumente suficiente pentru a se admite ipoteza virotică a afecţiunii. Marea analogie, atît sub aspect clinic cît şi histopatologic, dintre sindromul Gasser şi boala experimentală produsă prin sensibilizare la toxinele microbiene (fenomenul Schwartzmann-Sanarelli) a făcut pe unii autori să considere că sindromul Gasser ar reprezenta o manifestare de hipersensibilizare la endotoxinele bacteriene. Pe de altă parte, asocierea anemie hemolitică + insuficienţă renală acută + trombocitopenie, sugerează posibilitatea existenţei unui mecanism imunologic.

Katz şi colab. (1971) au emis o ipoteză patogenică după care sindromul Gasser ar fi expresia unui conflict antigen/anticorp, desfăşurat la nivelul rinichiului, comparabil cu fenomenul de „respingere“ în cazul homotransplantului renal, determinînd în consecinţă, agregare plachetară, depunere secundară de fibrină, trombopenie şi anemie microangiopatică.

Se atribuie un rol major stării de hipercoagulabilitate sanguină, care duce la apariţia şi depozitarea fibrinei în capilarele glomerulare ; procesul patologic iniţial, reprezentat de distrucţia eritrocitelor şi aglomerarea de trombocite, este urmat de activarea factorilor coagulării. Nu s-a precizat însă dacă factorul primitiv este trombusul fibrinoid sau alterarea peretelui vascular. Organismul este incapabil să se debaraseze de depozitele intravasculare de fibrină rezultate din coagularea intravasculară în capilarele şi arteriolele glomerulare şi se instalează necroză corticală bilaterală. Trombocitopenia apare prin acţiunea directă a endotoxinei asupra trombocitelor şi prin lezarea lor de către trombină, în cursul coagulării intravasculare.

Cea mai recentă şi larg acceptată teorie patogenică este cea după care, sub influenţa unor agenţi etiologici neprecizaţi încă (infecţioşi, alergici, imunologici) se produce lezarea endoteliului arteriolar. Leziunea endotelială declanşează un proces de coagulare diseminată, intravasculară, cu formarea de trombuşi. Se produce, în consecinţă, un consum de plachete sanguine şi factori de coagulare, precum şi o distrucţie de hematii şi trombocite, în momentul trecerii lor prin arteriolele cu endoteliul lezat. Consecinţa acestor procese patologice este instalarea ischemiei permanente la nivelul organelor lezate.

Fără a se cunoaşte explicaţia fenomenului s-a constatat predominanţa sindromului Gasser la copiii de sex masculin. În 1975, V. Courtecuisse şi colab., şi mai recent, în 1978, D. A. Edelstein, descriu cazuri clinice de sindrom hemolitic-uremic, cu caracter familial şi cu biopsii renale normale. Din punct de vedere clinic, aceste cazuri se caracterizează printr-o simptomatologie minoră, la unii din membrii aceleiaşi familii, şi a unor forme severe, la alţii. Evoluţia este bună, de obicei vindecarea clinică şi biologică survenind rapid, exceptînd unele cazuri cu necroză corticală, care pot antrena o insuficienţă renală ireversibilă.

Ceea ce face ca aceste cazuri să difere de cele „clasice“ sînt cîteva caracteristici :

— apar mai ales la copii mari ;

— evoluează cu frecvente recidive, deși în final vindecarea este posibilă în cele mai multe cazuri ;

— au caracter familial ;

— lipsesc leziunile glomerulare la biopsia renală.

Evoluția și prognosticul depind, în principal, de severitatea leziunilor renale și în mai mică măsură de manifestările hematologice sau de hipertensiunea arterială. Chiar cu tratament, evoluția este de obicei nefavorabilă, foarte des mortală, prin insuficiență renală acută, leziuni arteriale cerebrale, insuficiență cardiacă sau prin infecții supraadăugate. Moartea survine, de cele mai multe ori, între 25 și 40 de zile de la debut ; există însă și cazuri cu evoluție rapid letală, în 3—4 zile (mai ales la sugar, datorită instalării bruște a anuriei). În cazurile cu evoluție favorabilă simptomele dispar în următoarea ordine : trombocitopenia în 10 pînă la 13 zile ; azotemia în circa 20 de zile ; hematuria în 25—30 de zile ; hemoliza în 35—40 de zile ; ultimele, albuminuria și oliguria după 45 de zile. Albuminuria poate persista însă luni de zile, așa încît nu se poate vorbi despre vindecare cu *restitutio ad integrum* înainte de 2 ani. Se pare că sindromul Gasser apărut la sugar poate constitui una din cauzele glomerulonefritei cronice „idiopatice“, la copilul mai mare. În ansamblu se consideră, după datele statistice, că 10—15% din cazurile la sugari evoluează nefavorabil, cu evoluție letală, în timp ce la copiii mai mari, proporția cazurilor cu evoluție nefavorabilă ajunge pînă la 60% (deoarece la ei se instalează mai ușor insuficiența renală severă și hipertensiunea arterială, rezistente la tratament).

Evoluția în timp este variabilă :

— vindecare fără sechele renale, dacă perioada de anurie nu a durat mai mult de 2—3 zile ;

— sechele renale definitive dacă anuria a depășit 5—7 zile ;

— sechele mai persistă și în cazul în care leziunile glomerulare interesează peste 50% din totalul de glomeruli renali ;

— sechelele neurologice — convulsiile — care pot dura cîțiva ani de la debutul bolii și pot dispărea spontan.

Evoluția și prognosticul depind în mare măsură și de precocitatea tratamentului : 90,8% letalitate în cazurile în care dializa peritoneală s-a aplicat tardiv ; 23,5% letalitate în cazurile dializate precoce (după Kaplan și colab., 1972).

Hipertensiunea arterială poate persista 1—2 ani, chiar după vindecarea manifestărilor clinice și bioumorale renale.

Tratament. De precocitatea și corectitudinea tratamentului depinde viața bolnavului. Sindromul Gasser constituie o urgență terapeutică și necesită, de cele mai multe ori, internarea bolnavului într-un serviciu de terapie intensivă bine dotat.

Pentru etiologia probabil infecțioasă și pentru a preveni apariția infecțiilor supraadăugate se vor administra antibiotice, recunoscute netoxice (penicilină cristalină, peniciline semisintetice, tetracicline) în doze mari, pe cale parenterală.

Tratamentul patogenic și simptomatic urmărește să combată și să corecteze insuficiența renală, hemoliza, hipertensiunea arterială și manifestările neurologice.

Insuficiența renală va fi tratată prin :

— dietetică adecvată : reducerea aportului de lichide în funcție de diureză ; suprimarea alimentației orale (la sugar) ;

— corectarea tulburărilor hidroelectrolitice. Se va urmări înlocuirea pierderilor de lichide şi reechilibrarea hidroelectrolitică, prin perfuzie cu soluţie glucozată izotonică sau în concentraţie de 10%, în cantitate de 1 500 ml/m²/zi (cînd diureza este redusă) sau numai 400—500 ml/m²/zi (în caz de oligurie extremă sau de anurie). Glucoza are acţiune favorabilă asupra azotemiei, pe care o reduce. Ea reduce catabolismul proteic şi împiedică apariţia hiperkaliemiei şi hiperfosfatemiei ; dacă totuşi hiperkaliemia s-a instalat şi a devenit severă sînt indicate rezinele schimbătoare de ioni ;

— epurare plasmatică extrarenală repetată. Atunci cînd, prin toate încercările terapeutice, nu s-a reuşit reducerea azotemiei şi a hiperkaliemiei pe de o parte şi retenţia de lichide şi hipertensiunea arterială pe de altă parte, se recurge la dializă peritoneală, pe o perioadă de 1—2 şi chiar 3 zile, continuă sau în mai multe reprize. Introducerea în terapeutica sindromului hemolitic-uremic a dializei peritoneale s-a dovedit salutară, reducînd, mai ales la sugari, indicele de mortalitate. Rezultate bune s-au obţinut, în ultimul timp, şi prin hemodializă în mai multe reprize, cu ajutorul rinichiului artificial. În cazurile cu evoluţie defavorabilă, cu insuficienţă renală terminală, se poate preconiza un program terapeutic imediat (hemodializă) şi tardiv (transplant renal).

Anemia severă, instalată după criza de deglobulinizare, se corectează prin transfuzii repetate de sînge sau de masă eritrocitară (cînd hematiile scad mult sub 3 000 000/mm³) fiind necesare între 5 şi 12 transfuzii sau exsanguinotransfuzii (repetate de 2 sau de 3 ori). Transfuziile devin riscante în cazul persistenţei hipertensiunii arteriale sau a hiperkaliemiei accentuate.

Hipertensiunea arterială beneficiază de medicaţia antihipertensivă uzuală (rezerpină, hidralazină) sau, în cazurile severe, chiar de metildopa. Existenţa hipertensiunii arteriale maligne constituie indicaţie pentru binefrectomie.

Coagularea intravasculară masivă din vasele renale şi necroza corticalei renale se combate prin administrare, cît mai aproape de debutul bolii, de substanţe anticoagulante (heparină : streptokinază ; streptodornază) şi prin stimularea accelerării procesului de fibrinoliză, administrînd de plasminogen.

Administrarea heparinei se va face obligatoriu sub control hematologic repetat (probe de coagulare) în doze de 100 U/kilocorp/zi, în perfuzie sau i.v., la interval de 4 sau de 6 ore şi va fi continuată pînă la ameliorarea semnelor clinice, revenirea la normal a factorilor coagulării şi dispariţia factorilor declanşatori (eventuali) ai procesului de coagulare intravasculară. Suprimarea administrării heparinei este necesară numai atunci cînd apar hemoragii cerebrale sau digestive îngrijorătoare. Streptokinaza şi streptodornaza influenţează în foarte mică măsură şi pentru foarte scurtă durată, procesul de coagulare intravasculară; din acest motiv aproape că s-a renunţat la ele.

Asocierea corticoterapiei (pentru ipoteza etiologiei imunologice a sindromului), singură sau asociată cu substanţe imunosupresive (azatioprină), nu a dat rezultatele aşteptate.

Utilizarea aspirinei şi a persantinului ca antiagregante plachetare, s-a dovedit salutară, preîntîmpinînd fenomenele de tromboză vasculară care pot agrava evoluţia bolii.

Bibliografie

1. GASSER C., GAUTIER E., STECK A., SIEBENMANN R. E., OECKALIN E. — *Schw. med. Wschr.*, 1955, 85, 905.
2. GIANANTONIO C., VITACCO M., MENDILAHARZU F., GALLO G. — *J. Pediat.*, 1968, 72, 757.
3. MARINESCU E. — *Pediatria (Buc.)*, 1968, 4, 378.
4. MATHIEU H., LECLERC F., HABIB R., ROYER P. — *Arch. Franç. Péd.*, 1969, 4, 369.
5. FOURNIER A., PAULI A., COUSIN J., DUCOULOMBIER-HUGUET J. — *Presse méd.*, 1971, 17, 763.
6. KATZ J., LURIE A., KAPLAN B. S., KRAVITZ J., METZ J. — *J. Pediat.*, 1971, 78, 426.
7. TUNE B. M., GORSHONG T., PLUMER L. B., MENDOZA S. A. — *J. Pediat.*, 1974, 85, 682.
8. COURTECUISSE V., DEMMERGUES P., RIVRON J., CHAON P. — *Arch. Franç. Péd.*, 1975, 32, 8, 749.
9. HABIB R. — în volumul Néphrologie pédiatrique, Ed. Flammarion, Paris, 1975, 239.
10. SPIRER U., KNOBEL B., EARON J., HEYMAN I., BOGHIR N. — *Helvet. paediat. Acta*, 1977, *32*, 2, 165.
11. SERINA O., CESARI A., NADDEO-BOLGIANI P. M. — *Minerva Ped.*, 1978, *30*, 12, 1 015.
12. EDELSTEIN D. A., TUCK S. — *Arch. Dis. Child.*, 1978, 53, 3, 255.
13. DOLISLAGER D. — *Amer. J. Dis. Child.*, 1978, *132*, 1, 55.
14. USZYCKA-KARCZ M. — *Ped. Polska*, 1978, 1, 35.

Goldenhar

În anul 1952 M. Goldenhar descrie sindromul caracterizat prin asocierea constantă de tumori ale conjunctivei epibulbare, cu malformații ale urechii externe și cu anomalii ale rahisului. Sindromul, cunoscut și sub denumirile de *„sindrom oculo-auriculo-vertebral“*, *„displazie oculo-auriculară“* și *„displazie oculo-vertebrală“*, este o entitate rară în patologia copilului ; pînă în 1978 se cunosc 114 cazuri publicate în literatura universală de specialitate (M. Feingold și colab., 1978).

Simptomatologia este reprezentată de triada caracteristică, la care se mai asociază inconstant și alte anomalii.

Anomaliile oculare sînt de tip tumoral și se manifestă fie ca dermoide fie lipodermoide epibulbare mici, situate în unghiul infero-extern al limbului cornean (pentru dermoide) și supero-extern (pentru lipodermoide).

În funcție de întinderea leziunilor tumorale, se descriu trei grade :

gradul I — limitate ;

gradul II — cînd acoperă și corneea ;

gradul III — cînd sînt acoperite toate țesuturile situate între epiteliul posterior al irisului și suprafața corneei (eventualitate excepțională).

Leziunile tumorale pot fi unice sau multiple, uni- sau bilaterale.

În 30% din cazuri se asociază și alte anomalii oculare :

- colobomă palpebrală superioară și numai rareori inferioară;
- anoftalmie sau microftalmie, uni- sau bilaterală ;
- cataractă ;
- diminuarea acuității vizuale.

Anomalii ale urechii constînd din :

- apendice preauricular unic sau multiplu, uni- sau bilateral ;
- hipoplazia sau aplazia pavilionului urechii ;
- agenezia sau îngustarea conductului auditiv extern ;
- fistule preauriculare.

Anomalii vertebrale diverse. În descrierea inițială a lui Goldenhar, acestea nu erau obligatorii pentru diagnosticul pozitiv, dar după R. J. Gorlin și colab. (1963), acestea sînt indispensabile stabilirii diagnosticului. Sînt vizibile radiologic şi constau din :

— occipitalizarea atlasului ;

— vertebre supranumerare, în special în regiunea coloanei cervicale ;

— sudarea ultimei vertebre dorsale la prima lombară ;

— spina bifida.

Anomalii asociate inconstant :

— dismorfie facială : micrognatism sau retrognatism ; hipoplazie hemifacială ; hipoplazii, dentare sau ale arcadelor gingivale ; hipoplazia aripilor nasului ; limbă bifidă ;

— cardiopatii congenitale : comunicări interventriculare sau interauriculare ;

— întîrziere în dezvoltarea psihică.

S-a constatat la un caz clinic asocierea dintre sindromul Goldenhar şi sindromul Franceschetti (vezi acest sindrom), simptomatologia lor, destul de asemănătoare, intricîndu-se.

În cîteva cazuri (descrierea celui de al 2-lea caz din literatura medicală aparţinînd lui E. Popescu, 1972) s-a constatat asocierea sindromului Goldenhar cu sindromul Duane (anomalii ale mişcărilor oculare, cu lipsa abducţiei şi uneori şi a adducţiei globilor oculari, asociate cu îngustarea fantei palpebrale şi protruzia globilor oculari în abducţie).

Etiopatogenia sindromului nu este pe deplin lămurită. Iniţial a fost acceptată ipoteza după care afecţiunea s-ar datora unor tulburări genetice : aberaţia genelor braţelor scurte ale cromozomilor 4 şi 5 din grupa B ; trisomie X ; diferenţa de talie între perechile cromozomiale. Această ipoteză a fost infirmată cu timpul de numărul mare de cazuri în care cariotipul a fost normal. În ultimul timp, o nouă ipoteză explică natura sindromului Goldenhar ca fiind o embriopatie, datorată unei tulburări în embriogeneza primelor două arcuri branhiale ale embrionului. Cauza tulburării embriogenetice nu este pe deplin lămurită ; s-au incriminat însă o serie de factori teratogeni infecţioşi (virusul gripal, rubeola maternă) sau medicamentoşi (intoxicaţii acidentale cu vitamina A la mamă în timpul sarcinii). Dar nici aceste observaţii nu sînt suficiente pentru a permite o concluzie etiopatogenică a sindromului Goldenhar. Începînd din anul 1971 (H. Saraux) s-au citat şi cazuri familiale.

Evoluţia şi prognosticul sînt nefavorabile, din cauza numeroaselor anomalii asociate, dintre care unele pot împiedica o viaţă şi o activitate socială normale.

Tratament etiologic nu există.

Bibliografie

1. GOLDENHAR M. — *J. Genet. Hum.*, 1952, 1, 243.
2. GORLIN R. J., JUE K. L., JACOBSEN U., GOLDSCHMIDT T. — *J. Pediat.*, 1963, 63, 991.
3. SARAUX H. — *Arch. Opht. Paris*, 1971, 31, 51, 473.
4. POPESCU E. — *Oftalmologia (Buc.)*, 1972, 16, 2, 143.
5. LABRUNE B., CHOULAT J. J. — *Ann. Pédiat.*, 1974, 21, 10, 613.
6. CAZAURAN M. J., MARTIN D., GUILLARD M. J. — *Bordeaux Méd.*, 1978, 11, 6, 459.
7. FEINGOLD M., BAUM J. — *Amer. J. Dis. Child.*, 1978, 132, 1, 136.

Goltz

Sindromul, pe care îl descrie W. R. Goltz în anul 1962, reprezintă o asociație plurimalformativă, consecință a unor anomalii în dezvoltarea ecto- și mezodermică, afectînd în special pielea, musculatura, scheletul și ochii. Sindromul Goltz, cunoscut în literatură și sub alte denumiri, cum ar fi *„hipoplazia dermică focală“*, *„sindrom Goltz-Peterson-Gorlin-Ravitz“*, *„sindrom Gorlin-Goltz“* sau *„sindrom F.D.H.“*, apare la copil, încă de la naștere.

Simptomatologie.

Manifestări cutanate. La nou-născut leziunile cutanate pot să se manifeste sub 3 aspecte clinice :

1. Zone eritematoase, neregulate, repartizate pe trunchi și pe membre ; ulterior, leziunile eritematoase devin palide, șterse.

2. Aspect pseudobulos al unor mici zone cutanate.

3. Zone mai mici sau mai întinse de aplazie cutanată congenitală, repartizate în mod neregulat, predominînd însă pe trunchi și membre. Aceste zone pot alterna cu unele leziuni proeminente la suprafața tegumentelor sau chiar cu tumorete lipomatoase. Cu timpul, zonele de aplazie cutanată se transformă în zone sechelare de atrofie cutanată sau în zone de atrofie dermică cu lipomatoză. În zonele afectate apare de obicei o hiperpigmentație, coexistînd însă cu alte zone de hipopigmentație.

La copilul mic, ca și la copilul mare, leziunile cutanate sînt diferite de ale nou-născutului, manifestîndu-se tot sub 3 forme clinice :

1. Zone rotunde sau ovale, cu diametrul de cîțiva centimetri, de culoare galben deschis sau ocru, datorate unei lipomatoze, care se dezvoltă, fie pe țesutul cutanat indemn, fie pe zonele de aplazie cutanată, rămase ca sechele din perioada de nou-născut ; sînt localizate cel mai frecvent pe trunchi și membre.

2. Plaje de hipoplazie dermică, asociate cu teleangiectazii și pete pigmentare de mărimi variate (de la cîțiva mm la cîțiva cm), dispuse fie în zone fie liniar, sub formă de benzi.

3. Papilomatoză angiofibromatoasă periorificială, localizată mai ales la tegumentele regiunii periorale și perianale sau la mucoasa regiunii amigdaliene și a vălului palatin.

Fanerele sînt și ele mult modificate. Se notează : alopecie focală ; anhidroză ; unghii deformate, friabile sau chiar absente (în unele cazuri).

Anomalii dentare : dinți mici, de forme anormale sau vicios implantați ; uneori hipoplazia emailului dentar.

Anomalii scheletice și musculare : sindactilii foarte variate ca tip și asociație, manifestate, de cele mai multe ori, numai ca sindactilii cutanate ; cînd interesează și osul, sindactilia apare mai ales la degetele III și IV de la ambele membre. Alteori, sindactiliei i se asociază și polidactilie sau clinodactilie (în unele cazuri, acestea din urmă pot reprezenta singurele anomalii la nivelul degetelor). Mult mai rar se constată aplazia sau hipoplazia diverselor degete (oligodactilie) ; scolioze ; *genu valgum.*

Anomalii oculare diverse (prezente în circa 50% din cazuri), toate ducînd la tulburarea severă a vederii. Se întîlnesc :

— microoftalmie, asociată adesea și cu microcefalie ;

— coloboma iriană și a coroidei ; aniridie ; subluxația cristalinului ; strabism.

Anatomie patologică. Epidermul este indemn în toate cazurile, leziunile caracteristice fiind în derm. Structura dermică este complet remaniată, apărînd zone hipoplazice, însoţite de anomalii locale angiomatoase şi adipoase ale ţesutului conjunctiv ; colagenul dermic este îmbibat cu lichid interstiţial.

Etiopatogenie. Etiologia este necunoscută. Caracterul genotipic al sindromului este probabil, dar nu cert ; cariotipul este normal. Deoarece marea majoritate a cazurilor publicate au apărut la copiii de sex feminin, s-ar putea admite transmiterea genetică dominantă, legată de sex (cu penetranţă crescută la sexul feminin). Sînt prezente uneori manifestări clinice fruste la părinţii bolnavului, constînd fie din distrofia tegumentelor, fie a fanerelor.

Sindromul Goltz este asemănător din punct de vedere clinic cu sindromul Rothmund, care are caracter net familial şi ereditar, transmis după modul recesiv autosomal, afectînd şi el cu precădere tot sexul feminin (vezi acest sindrom).

Evoluţia este favorabilă din punct de vedere al manifestărilor cutanate, lăsînd după vindecare sechele dermice puţin importante. Manifestările oculare, fără tendinţă la regresiune, pot determina infirmităţi definitive.

Tratament. Ca în toate sindroamele oculocutanate prin anomalii ecto- şi mezodermice, nici în acest caz nu există un tratament eficace. Sfatul genetic poate fi util în familiile bolnavilor prezentînd acest sindrom, medicul avînd obligaţia să informeze familia despre caracterul ereditar al anomaliilor şi să atragă atenţia părinţilor asupra posibilităţii apariţiei anomaliei la descendenţi.

Bibliografie

1. GOLTZ R. W., GORLIN R. J., RAVITS H. G. — *Arch. Dermat.*, 1962, 86, 708.
2. HOLDEN J. D., AKERS W. A. — *Amer. J. Dis. Child.*, 1967, 114, 292.
3. MICHEL M. — *Péd. (Lyon)*, 1967, 8, 985.
4. WALBAUM R., SAMAILLE G., DEHAENE PH. — *Péd. (Lyon)*, 1970, 8, 911.
5. BEGANOVIC N., LOMMEN P. — *Acta paediat. Scand.*, 1977, 66, 2, 255.

Goodpasture

E. W. Goodpasture descrie în anul 1919 un nou sindrom anatomoclinic, caracterizat prin asocierea unor manifestări pulmonare de tip hemoragic cu tulburări renale de tip glomerulonefrită. De abia după anul 1958, în semn de respect pentru autorul primei descrieri, M. Stanton şi J. Tange denumesc această nouă entitate *„sindrom Goodpasture“*. În ultimii ani se acordă mare interes imunologiei acestui sindrom, considerîndu-se ca indispensabile în precizarea diagnosticului şi o serie de modificări hematologice. Sindromul Goodpasture, devenit astfel un sindrom anatomoclinic şi imunologic, a fost întîlnit destul de rar în practica medicală. Apare mai frecvent la adultul tînăr şi excepţional la copil. Cazurile publicate în 1975 depăşeau cu puţin numărul de 100 (adulţi şi copii), cu menţiunea că numărul cazurilor descrise în Europa este foarte redus, traducînd probabil slaba sa incidenţă în populaţiile acestui continent. Boala apare cu predilecţie pentru sexul masculin.

Simptomatologie. Boala apare adesea la începutul sau sfîrşitul unei alte afecţiuni. Se poate asocia de la început cu o gripă sau, mai rar, cu alte procese infecţioase.

Simptomatologia de debut poate fi nespecifică, bolnavul acuzînd astenie, cefalee, vertij, disfagie, dureri abdominale, tuse uscată. Ulterior, la cîteva zile, se instalează şi manifestările clinice caracteristice.

Manifestări respiratorii de tip hemoragic. Hemoptizia este cel mai frecvent semn de exprimare a suferinţei respiratorii şi uneori chiar simptomul care marchează debutul bolii. Manifestată ca o hemoragie alveolară pulmonară, hemoptizia este de intensitate variabilă, cu tendinţă la recidive ; este însoţită de dispnee, dureri retrosternale şi tulburări de hematoză, asemănătoare întrucîtva cu hemosideroza pulmonară idiopatică. Auscultatoriu pulmonar se constată numeroase raluri bronşice şi ronhusuri.

Manifestări renale, de tip glomerulonefrită. De obicei, primul semn al tulburării renale este hematuria macroscopică, după care urmează instalarea edemelor. Proteinuria se instalează mai tîrziu, de obicei după ce au apărut şi au devenit severe tulburările pulmonare. Mult mai tîrziu, cînd se instalează insuficienţa renală, apare şi hipertensiunea arterială.

Alte manifestări clinice asociate inconstant :

— digestive : greţuri, vărsături, hepatosplenomegalie ;

— cutanate : prurit ; erupţie purpurică ; placarde eritematoase ;

— articulare : artralgii ; artrite.

Examenul radiologic pulmonar, efectuat în perioada hemoragică, pune în evidenţă opacităţi bilaterale, predimonant în hiluri. În perioade nehemoragice apar opacităţi micronodulare, situate perihilar, şi infiltrate floculoase de la hil spre periferia plămînului.

Examenele de laborator traduc existenţa unor importante tulburări hematologice, urinare şi imunologice.

În sînge se constată :

— anemie hipocromă, microcitară şi hiposideremică, datorată scurtării duratei medii de viaţă a eritrocitelor şi sechestrării lor de către vasele intrapulmonare ; în stadiul final al bolii, insuficienţa renală contribuie şi la accentuarea anemiei ;

— hiposideremie ;

— uree sanguină crescută în stadiul de insuficienţă renală acută sau cronică.

În urină : proteinurie ; hematurie ; cilindrurie ; piurie.

În spută se constată numeroase macrofage, încărcate cu hemosiderină.

Cercetările imunologice, prin examenul în imunofluorescenţă directă, pun în evidenţă în sînge anticorpi citotoxici „antimembrană“ bazală glomerulară renală şi contra celulelor septului alveolar din plămîn.

Anatomie patologică :

Microscopia pulmonară arată alternanţa de zone de parenchim normal cu zone de alveolită hemoragică, în diverse stadii evolutive, în funcţie de distanţa în timp a hemoragiilor intrapulmonare. Alveolele conţin numeroase hematii şi siderofage, chiar la un interval mare de la ultima hemoptizie. Pereţii alveolari sînt fie normali fie suferă treptat o scleroză colagenă ; se asociază constant o endotelită a vaselor din interstiţiul pulmonar.

Microscopia renală. În stadiul incipient al bolii, leziunea caracteristică este o glomerulonefrită segmentară şi focală, asociată cu o hipercelularitate endocapilară ; este însoţită uneori de necroză fibrinoidă şi de proliferări extracapilare, ce pot duce la apariţia unor formaţiuni epiteliale şi de sinechii floculocapsulare. Într-un stadiu avansat de boală, aspectul histologic caracteristic este cel de glomerulonefrită proliferativă difuză endo- şi extracapilară. În interstiţiul interglomerular se produce o excesivă proliferare de limfocite, ceea ce determină, alături de ischemie, retractarea glomerulilor renali.

Micorscopia electronică a biopsiei renale confirmă datele obţinute prin microscopie optică şi pune în evidenţă prezenţa de abundente depozite de material dens în pereţii endocapilari ai membranei bazale glomerulare. Depozitele corespund fixării de anticorpi antimembrană bazală glomerulară şi sînt constituite din imunoglobuline G şi fracţiunea C_3 a sistemului complement. Depozitele de Ig G şi de factor C_3 se localizează pe *lamina densa* subepitelială, sub forma unor granule dispuse liniar, bine vizibile prin examenul în imunofluorescenţă directă, şi traduc existenţa anticorpilor citotoxici antimembrană bazală glomerulară renală. Asemenea depozite se întîlnesc şi la nivelul alveolelor pulmonare, în vecinătatea zonelor hemoragice.

Etiopatogenie. Mult timp nu s-a cunoscut exact patogeneza sindromului Goodpasture. Numai în ultimii ani s-au putut lămuri multe din aspectele patogenice care duc la apariţia de autoanticorpi, îndreptaţi împotriva membranei bazale alveolare pulmonare şi glomerulare renale. Aceste constatări au permis încadrarea sindromului în rîndul bolilor cu patogenie imună.

Anticorpii rezultaţi din conflictul antigen/anticorp şi factorul C_3, îndreptaţi împotriva propriului plămîn şi rinichi, sugerează punerea în circulaţie a unor complexe imune, responsabile de leziunile glomerulare şi alveolare pulmonare.

Atît membrana alveolară cît şi cea glomerulară devin antigeni pentru organism, numai în urma unor agresiuni infecţioase (mai ales de etiologie virotică) ; apar de regulă după repetate infectări bronhopulmonare, amigdaliene sau pielorenale.

Evoluţia şi prognosticul sînt nefavorabile. Rareori se obţin ameliorări şi excepţional vindecări. De cele mai multe ori, evoluţia este rapid mortală (în zile sau săptămîni) prin hemoptizii masive sau prin insuficienţă renală acută. Alteori evoluţia este mai lentă, sfîrşitul letal survenind după 1—2 ani ; în 90% din cazuri bolnavii mor în primul an de la debutul bolii, prin insuficienţă renală cronică. În unele cazuri cu evoluţie mai prelungită se poate instala un sindrom nefrotic.

Tratament. Instituit precoce, tratamentul etiologic şi simptomatic poate duce la ameliorări simţitoare.

Heparinoterapia, administrată la primele semne de boală, frînează fenomenele de coagulare locală glomerulară, ameliorînd funcţia renală.

Corticoterapia este utilă mai ales în formele cu manifestări predominant pulmonare ; în formele cu simptomatologie renală severă, rezultatele sînt nesatisfăcătoare, deşi merită să fie încercată.

Medicaţia imunosupresoare încearcă să împiedice fenomenele imunologice rezultate din conflictul antigen/anticorp. Se folosesc azathiaprina, 6-mercaptopurina şi clorambucilul, cu rezultate favorabile în multe cazuri.

Plasmafereza se utilizează în unele cazuri pentru a suprima direct anticorpii antimembrană bazală glomerulară şi alveolară pulmonară din circulaţie.

Binefrectomia, introdusă în terapeutica sindromului din anul 1964 de către Cleveland, perfecţionată apoi de Maddock în 1966, este capabilă să determine suprimarea hemoptiziilor, deşi explicaţia acestui efect nu este încă găsită. Binefrectomia, urmată de hemodializă, pare cel mai eficient tratament al formelor severe, mai ales în cele cu hemoptizii recidivante. Splenectomia, asociată binefrectomiei, diminuează şi mai mult producţia de anticorpi antimembrană glomerulară.

S-a încercat şi transplantul renal, pornindu-se de la premisa că prin aceasta se suprimă antigenul renal dar s-a constatat că leziunile renale se pot reconstitui pe grefa renală, deoarece înainte de transplant existau deja în sînge cantităţi apreciabile de anticorpi serici circulanţi. La scurt timp după transplant apar depozite de Ig G şi fracţiunea C_3 pe membrana glomerulară a rinichiului transplantat.

Bibliografie

1. GOODPASTURE E. W. — *Amer. J. med. Sci.*, 1919, 158, 863.
2. HAMMERSCHLAG B., FRITZ K. W. — *Med. Klin.*, 1969, 64, 41, 1 852.
3. BURGHARD J., FREY G., PFRUNNER G., MANDARD J., JAHN H. — *J. med. Strasbourg*, 1970, 12, 796.
4. CHIPAIL A., SCHNEER H. J., SAVIN R. — *Med. internă (Buc.)*, **1972**, 24, 1, 95.
5. NOLEN P., TOUCHARD G., TALIN d'EYZAC A., PATTE F., PATTE D., MORICHAU-BEANCHANT G. — *Poumon-Coeur*, 1976, 32, 6, 325.
6. MASBERNARD A. — *Médecine et Armées*, 1977, 3, 193.
7. LANGHLIN M. G., TANSSIG M. L., MURPHY A. S., STRUNK C. R., KOHNER W. P. — *J. Pediat.*, 1978, **93, 2, 181.**

Gradenigo

Sindromul descris în anul 1904 de către G. Gradenigo, cunoscut de atunci în literatura medicală şi sub denumirile de *„sindrom petros Gradenigo“*, *„sindrom Gradenigo-Lannois“*, *„sindromul piramidei“*, *„sindromul vîrfului stîncii temporale“* sau de *„sindrom petros“*, reprezintă o complicaţie neurologică survenită în cursul osteitelor vîrfului stîncii, de origine otică (mai ales la copil), ca o complicaţie a trombozei sinusului petros sau a unor formaţiuni tumorale de vecinătate, invadante.

Simptomatologie.

— otoree unilaterală, de cele mai multe ori purulentă ;

— dureri vii în regiunea temporală şi parietală, omolaterale stîncii lezate (hemicranie paroxistică) ;

— pareza sau paralizia nervului oculomotor extern de aceeaşi parte cu leziunea stîncii temporale, instalată în cursul unor otite sau tromboze de sinus petros ; bolnavul prezintă totdeauna strabism şi diplopie.

În mod inconstant se mai pot asocia :

— nevralgie facială, cu anestezie şi tulburări trofice în unele zone ale feţei, prin asocierea paraliziei nervului facial ;

— nevralgie trigeminală oculară, cu anestezie şi tulburări trofice oculare (ramoliţia corneei ; herpesul corneei) ;

— necroze ale mucoasei nazale şi bucale ;

— căderea dinţilor ;

— uneori se asociază şi paralizia nervului patetic.

Examenul O.R.L. pune în evidenţă inflamaţia acută a urechii medii, cu sau fără perforaţia timpanului şi lezarea în grade diferite a celulelor mastoidiene.

Examenul radiologic evidenţiază prezenţa leziunilor osoase la nivelul vîrfului stîncii temporalului.

Etiopatogenie. Sindromul Gradenigo apare în cadrul a numeroase procese patologice şi anume :

— în otitele supurate cu osteita vîrfului stîncii temporalului, întîlnită cel mai adesea în patologia copilului (semnele de otită preced totdeauna apariţia paraliziilor) ;

— în tromboflebita sinusului petros superior şi inferior ;

— în inflamaţia purulentă a meningelui ;

— prin dezvoltarea unei tumori rinofaringiene, invadante în direcţia vîrfului piramidei ;

— datorită unei tulburări locale mecanice sau inflamatorii pe traiectul nervului abductor, în canalul Dorello ;

— în cadrul tulburărilor reflexe sau toxice ale circulaţiei, cu staza lichidului cefalorahidian ;

— în cadrul unor tulburări neuronale.

Raporturile anatomice între piramida petroasă şi nervul oculomotor extern, explică manifestările neurologice constante ale acestui sindrom.

Evoluţia şi prognosticul sînt rezervate şi depind de entitatea clinică în cadrul căreia se situează sindromul Gradenigo (fiind mai sever în cadrul tromboflebitei sinusului petros şi al tumorilor maligne rinofaringiene).

Tratamentul este cel al bolii de bază. Succesul tratamentului medical sau chirurgical depinde de natura şi intensitatea factorului agresiv (infecţios, tumoral, toxic).

Bibliografie

1. GRADENIGO G. — *Arch. Ohr. Nas-Kehlkhk.*, 1904, 62, 255.
2. ŞOFLETEA AL. — Neurologie clinică. Ed. medicală, Bucureşti, 1967, 336.
3. FEIGHIN M. (sub redacţia) — Lexicon de simptome şi sindroame (traducere), Ed. medicală, Bucureşti, 1967, p. 90.
4. DOUSSET J., PLARD C. — Vade-mequm encyclopédique du médecin praticien, ed. a VII-a, Ed. Maloine, Paris, 1970, p. 1 363.

Graefe (von)-Lindenov

În anul 1945, von Graefe şi Lindenov descriu un sindrom plurimalformativ, rar întîlnit, atît la copil cît şi la adult, caracterizat prin asocierea constantă a simptomelor oculare şi otice, la care se mai asociază în mod facultativ şi numeroase alte anomalii.

Simptomatologie.

Tulburări otice : surditate congenitală şi surdomutitate precoce ; tulburări vertiginoase de origine labirintică.

Tulburări oculare : retinită pigmentară, cu distribuirea neuniformă a pigmentului retinian ; cataractă congenitală uni-, dar mai ales bilaterală ; nistagmus.

Alte anomalii asociate, dar prezente inconstant : nanism ; întîrziere în dezvoltarea psihomotorie ; deformaţii ale membrelor (genu valgum ; picior plat).

Etiopatogenia sindromului este necunoscută.

Tratament eficient nu există.

Bibliografie

1. RAVAULT P. M. — Syndromes en ophtalmologie, Guide-Dictionnaire, Ed. Doin-Doren, Paris, 1970, 149.

Gregg

În anul 1941, N. Gregg descrie apariţia explozivă a 78 de cazuri de cataractă congenitală, în timpul unei epidemii de rubeolă, făcînd totodată şi o legătură de cauzalitate între aceste anomalii şi rubeola maternă. El descrie astfel anomaliile congenitale oculare din cadrul embriopatiei rubeolice ; ulterior, în anul 1943, Swan aduce în plus o serie de precizări etiopatogenice, care întregesc descrierea „*sindromului Gregg*“, cunoscut astăzi şi sub denumirile de : „*embriopatie rubeolică*“, „*sindrom postrubeolic*“ sau „*sindrom de embriopatie virotică*“.

Simptomatologie.

Anomalii oculare, evidenţiate fie de la naştere fie mai tîrziu :

—*cataracta congenitală nucleară.* Este anomalia cea mai frecventă, reprezentînd circa 10% din toate anomaliile oculare ; poate fi evidentă de la naştere, dar poate lipsi sau să fie foarte discretă pentru ca apoi, cu trecerea timpului, să devină evidentă. Cataracta este în general bilaterală şi totală ; mai rar poate fi unilaterală, inegală sau cu predominanţă nucleară centrală.

În cataracta rubeolică, la copil şi mai ales la sugar, se observă un fenomen motor particular. Copiii apasă cu unul sau mai multe degete pe globul ocular şi execută mişcări de evantai cu mîinile, chiar în faţa ochiului (fenomenul digitoocular Franceschetti) ;

— *retinopatia rubeolică,* cu apariţie destul de frecventă, realizează pseudoretinita pigmentară, asociată sau nu cu cataractă congenitală. Ea se caracterizează prin alternanţa zonelor pigmentate (sub forma unor depuneri fine) cu zone sărace în pigment sau chiar depigmentate. Din punct de vedere funcţional, această formă de retinopatie nu afectează vederea deloc sau foarte puţin, deoarece atît pupila cît şi vascularizaţia retinei sînt normale.

Uneori, cataracta congenitală se asociază şi cu alte anomalii oculare : microoftalmie sau hidrooftalmie ; nistagmus ; atrofie iriană sau mioză ireductibilă ; strabism ; glaucom congenital (foarte rar).

În mod constant, anomaliilor oculare din cadrul embriopatiei rubeolice li se asociază, completînd trepiedul simptomatic, surditatea şi cardiopatia congenitală.

Surditatea congenitală, întîlnită în 60% din cazurile de rubeolă congenitală, se datorează malformaţiilor urechii interne şi mai ales opririi în dezvoltare a organului cohlear ; este mereu severă, rareori totală şi în general asimetrică.

Cardiopatia se manifestă fie prin persistenţa canalului arterial fie prin existenţa comunicării interventriculare ; apare de regulă cînd mama a făcut rubeolă în primele două luni de sarcină.

Anomalii asociate inconstant :

— întîrzierea erupţiilor dentare sau distrofii dentare (dacă dentiţia a apărut) ; „buză de iepure“ ; microcefalie ; hidrocefalie ; arieraţie mintală ;

— anencefalie, în cazul în care mama a făcut rubeola în primele două luni de sarcină ;

— tulburări cerebeloase şi ale urechii interne, în cazul în care mama a făcut boala după luna a treia de sarcină.

Etiopatogenie. Infecţia rubeolică a mamei în timpul sarcinii este cauza embriopatiei rubeolice a copilului. Cînd aceasta survine în primele 7 săptămîni de gestaţie, malformaţiile fătului sînt prezente aproape de regulă (la circa 80—90% din noii născuţi) iar atunci cînd survine în luna a 3-a de sarcină, embriopatia rubeolică este întîlnită la circa 50% din nou-născuţi, pentru a se reduce la 0 riscul, după luna a 5-a de gestaţie. Din anul 1966, de cînd P. D. Parkman a realizat şi introdus în practică vaccinul antirubeolic, numărul cazurilor este în continuă scădere.

În privinţa cauzei şi modalităţilor de afectare a embrionului, sînt autori care susţin acţiunea directă a factorului patogen (virusul rubeolic) asupra produsului de concepţie. Riscul teratogen este diferit după autori, dar şi după virulenţa şi patogenitatea virusului rubeolic, de la o epidemie la alta. Alţii, consideră că embriopatia rubeolică se datorează intervenţiei unor factori sau mecanisme intermediare, incriminîndu-se fie acţiunea toxinelor virusului rubeolic asupra embrionului uman, fie afectarea primară a glandelor endocrine (în special glandele suprarenale), care, la rîndul lor, exercită pe cale endocrină influenţe negative asupra procesului de dezvoltare a organismului. După o statistică din 1971 (J. L. Sever), incidenţa bolii este de 1 la mia de naşteri în perioada neepidemică şi creşte pînă la 22 la mie în perioada epidemică.

Evoluţie şi prognostic. Rubeola este răspunzătoare de un număr apreciabil de cataracte congenitale. Anomaliile oculare, asociate cu cele auriculare şi cardiace, sînt ireversibile şi determină infirmităţi definitive, făcînd bolnavii, de multe ori, greu adaptabili vieţii sociale normale.

Asocierea glaucomului determină un prognostic deosebit de sever.

Tratament.

a) *Curativ.* Cataracta congenitală se recomandă a fi operată precoce, nu însă înainte de 5 luni, deoarece la început leziunile sînt încă neorganizate şi neomogene. Dacă nu se asociază şi microoftalmie pronunţată, tratamentul chirurgical poate înlătura definitiv cataracta iar din punct de vedere funcţional, să asigure dezvoltarea normală a acuităţii vizuale.

Ca metodă terapeutică recentă se recomandă instilare oculară de imunoglobuline, sub forma gamaglobulinei standard, deoarece se crede că virusul rubeolic persistă timp îndelungat la nivelul cristalinului. Prezenţa glaucomului reclamă intervenţie operatorie urgentă.

b) *Profilactic.* Gravidele, mai ales în primele două luni de sarcină, dacă nu au imunitate antirubeolică, vor fi ferite de contactul cu bolnavii cu rubeolă. Profilaxia rubeolei la aceste categorii de gravide se face prin administrare de gamaglobuline standard în cantitate de 5 pînă la 10 ml i.m. în doză unică, pe cît posibil mai aproape de data contactului (posibil) infectant. Rezultatele acestui tratament sînt totuşi incerte ; efecte mai bune se obţin prin administrare de gamaglobuline specifice antirubeolă, cu titru înalt de anticorpi specifici, administrate în primele 7 zile de la contactul infectant. Imunitatea pasivă realizată este solidă dar de durată scurtă.

Profilaxia sindromului Gregg se realizează şi prin măsuri de profilaxie generală a rubeolei. Vaccinarea cu virus viu atenuat, administrat pe cale subcutanată (introdus în practica medicală din 1966) la tinerele fete, înainte de pubertate, se face în scopul prevenirii rubeolei, atunci cînd ele vor deveni mame. Rezultatele obţinute nu sînt însă cele scontate, imunitatea nefiind nici solidă, nici definitivă. Numărul persoanelor devenite imune este destul de mic, iar titrul de anticorpi realizaţi prin vaccinare este destul de scăzut. În mod obişnuit, durata imunității prin primovaccinare variază între 2 și 5 ani, perioadă după care se pot face rapeluri.

Dacă după vaccinarea corectă, la unele tinere femei nu se realizează titruri optime de anticorpi antirubeolici, se indică folosirea contraceptivelor orale, pe timp îndelungat.

Se discută astăzi (deși nu s-a acceptat în toate țările) ca măsură profilactică, în ultimă instanță, întreruperea sarcinii în primele două luni, la gravidele care au contractat boala; măsura este indicată, mai ales la mamele care mai au copii.

Bibliografie

1. GREGG N. — *Transact. ophth. Soc. Australia*, 1941, 3, 35.
2. RAVAULT P. M. — Syndromes en ophtalmologie. Guide-Dictionnaire, Ed. Doin-Doren, Paris, 1970, p. 151.
3. MONNET P. — *Rev. Prat.*, 1971, 5, 715.
4. SEVER J. L. — *Rev. Médecine*, 1971, 22, 1 393.
5. COLOMBO L., DEGLIANI P. — *Minerva Pediat.*, 1976, 28, 39, 2 429.
6. LARSSON A., FORSGREN M., HARD S., SEGERSTAD F., STRANDER H., CANTELL K. — *Acta Paediat. Scand.*, 1976, 65, 1, 105.
7. MAXIMILIAN C., DUCA-MARINESCU D. — Sfaturi genetice. Ed. Scrisul românesc, Craiova, 1977, p. 28.
8. ZOURBAS J., SENECAL J. — *Méd. infant.*, 1978, 85, 2, 195.

Grisel

Din multitudinea formelor de torticolis la copil, P. Grisel individualizează în 1930 un nou sindrom, în care torticolisul se instalează ca o complicație în cadrul unor infecții ale căilor respiratorii superioare. Sindromul este cunoscut și sub alte denumiri : *„torticolis nazofaringian“, „osteită subacută a atlasului, consecutivă unei supurații cervicale“, „sindrom Grisel-Bourgeois“.*

Simptomatologie. La cîteva zile de la debutul unei infecții acute a căilor respiratorii superioare, manifestată cu febră, coriză, tuse, se instalează torticolis unilateral, dureros, însoțit adesea de secuse și mișcări bruște ale capului, de partea lezată. Capul bolnavului este rotat și înclinat lateral, datorită unei tracțiuni reacționale (inflamatorii) a unui mușchi sternocleidomastoidian, asociindu-se uneori și contracția mușchiului trapez și splenius. Rezultă că, în cazul torticolisului drept, bolnavul își înclină capul lateral la dreapta, dar și-l rotează la stînga. Rareori torticolisul este discret, manifestîndu-se printr-o ușoară contractură musculară strenocleidomastoidiană, dureroasă și reductibilă în cîteva zile. Dacă bolnavul vrea să privească spre partea bolnavă, el nu-și rotează capul, ci tot corpul „se întoarce ca lupul“, în timp ce spre partea bolnavă, rotația capului este posibilă fără dificultate.

Dacă se asociază și o otită homolaterală torticolisului, efectul se cumulează, așa încît sindromul Grisel își accentuează simptomatologia. Este de remarcat faptul că niciodată examenul neurologic nu pune în evidență tulburări neurologice centrale sau periferice.

Examenul radiologic de profil al coloanei, evidențiază o subluxație anterioară, caracterizată printr-o diastază atloidoaxoidiană, cu apofizele odontoide intacte. Văzută din față, coloana prezintă, în regiunea ei superioară, o înclinație laterală a atlasului și pensarea articulației atloidoaxoidiene.

În formele minore ale sindromului Grisel, în examenul de profil, se constată numai o tumefiere a ţesuturilor moi prevertebrale, rigiditatea coloanei cervicale şi tendinţa ei la lordoză.

Etiopatogenie. Sindromul Grisel constituie una din formele clinice ale torticolisului, a cărui maximă frecvenţă se situează în primii ani de viaţă. Contractura reflexă a musculaturii suboccipitale şi paravertebrale, responsabilă de instalarea torticolisului, este secundară unui puseu acut limfangitic retrofaringian, determinat de o infecţie acută a căilor respiratorii superioare ; în contrast cu aceste contracturi se constată o relaxare a ligamentelor prevertebrale. În lumina celor de mai sus, se consideră că torticolisul din sindromul Grisel se datorează unei luxaţii atloidoaxoidiene, fără leziuni osoase.

Evoluţie. Dacă diagnosticul a fost stabilit precoce, sub tratament corect, poate retroceda în 10—15 zile, fără sechele. Fără tratament evoluează către o compresiune medulară, cu toate simptomele neurologice severe consecutive.

Tratament, Pentru natura infecţioasă a sindromului s-a recomandat, şi se foloseşte cu succes tratamentul antibioterapic, asociat cu corticoterapie — prednison, în doze de 1—2 mg/kilocorp/zi, timp de 15 zile — după care, în cele mai multe cazuri, vindecarea este regula.

La acestea se mai adaugă antiinflamatoare şi analgetice minore (amidopirin, aspirină) şi suprimarea mişcărilor de lateralitate a capului, atîta timp cît durează perioada dureroasă.

Intervenţia ortopedică (tenotomia sternocleidomastoidianului) este indicată numai excepţional, dacă vindecarea clinică şi radiologică nu se obţine în primul an de la puseul acut ; cînd semnele clinice de compresie medulară, datorate deplasării atlasului, nu au tendinţă nici după un timp mai îndelungat să se atenueze, se recomandă intervenţia ortopedică într-un serviciu de specialitate.

Bibliografie

1. GRISEL P. — *Presse méd.*, 1930, 4, 50.
2. LEIBER B., OLBRICH G. — Wörterbuch der klinischen Syndrome, Ed. Urban-Schwarzenberg, Berlin, 1959, 148.
3. OLIVIER C., BADOUAL J. — *Rev. Prat.*, 1978, 28, 2, 179.

Grönblad — Strandberg

În anul 1929 E. E. Grönblad, împreună cu V. J. Strandberg, descriu un sindrom caracterizat histopatologic prin alterarea generalizată a ţesutului elastic şi manifestat clinic prin asocierea constantă a anomaliilor cutanate, oculare şi vasculare. Sindromul este descris în literatura medicală sub numeroase sinonimii : *„sindrom Darier-Grőnblad-Strandberg“*, *„sindrom Grőnblad-Strandberg-Touraine“*, *„sindrom Marchesani-Wirs“*, *„pseudoxantoma elastică“*, *„pseudoxantoma elastică cu striuri angioide ale retinei“*, *„elastorhexis generalisata“* şi *„elastorhexis sistematisata Touraine“*.

Simptomatologie.

Anomalii cutanate. Tegumentele sînt cutate (din cauza neaderenţei la planurile subiacente) şi acoperite în anumite zone cu pete de culoare galbenă, de mărime şi de formă variabile, denumite pseudoxantoame ;

sînt datorate degenerescenţei ţesutului elastic, de unde şi denumirea de „pseudoxantom elastic". Pseudoxantoamele pot apărea oriunde pe tegumente, dar sînt localizate preferenţial pe părţile acoperite ale corpului (plicile de flexiune ale genunchilor ; axile ; abdomen ; părţile laterale ale gîtului).

Anomalii oculare :
— hemoragii retiniene ;
— dezlipire de retină ; atît în primul cît şi în al doilea caz, leziunile anatomice au repercusiuni asupra funcţiei vizuale, diminuînd considerabil acuitatea vizuală ;
— striuri angioide situate radiar peripapilar, putînd atinge uneori şi macula. Apar de obicei după mulţi ani de evoluţie a bolii ; cu timpul, aceste vase pot sîngera iar prin repetarea hemoragiilor se poate ajunge la instalarea cecităţii.

Anomalii vasculare :
— crize anginoase prin leziuni coronariene ;
— arterite ale membrelor inferioare ;
— hemoragii gastrointestinale.

Anomalii renale, asociate inconstant şi manifestate clinic prin hematurie macroscopică sau/şi urini tulburi.

Rareori se mai asociază şi manifestări digestive, sub formă de colici abdominale, vărsături şi scaune diareice (uneori chiar sanguinolente).

Uneori, simptomatologiei clasice a sindromului i se asociază şi alte semne şi simptome datorate, de cele mai multe ori, tot tulburărilor vasculare. Aşa se explică apariţia la aceşti bolnavi a unor cefalee atroce sau a manifestărilor epileptiforme.

Cînd sindromul Grönblad-Strandberg se asociază cu semne clinice şi biologice de hiperparatiroidism, boală Paget şi osteopoikilie, rezulta un sindrom extrem de rar, sindromul Terry.

Examenele de laborator indică :
— hipergamaglobulinemie ;
— hematurie macro- şi microscopică ;
— albuminurie.

Examenul fundului de ochi evidenţiază modificări caracteristice, constînd din prezenţa unor striuri angioide, sub formă de dungi albicioase, foarte sinuoase şi a unor mici hemoragii retiniene sau coroidoretiniene ; rareori se constată chiar dezlipirea retinei.

Anatomie patologică. Leziunile anatomice sînt localizate exclusiv la fibrele elastice şi constau din îngroşarea, tumefierea, ruperea, dezintegrarea sau răsucirea lor, realizînd aspectul histopatologic cunoscut sub denumirea de „elastorhexis". Totdeauna fibrele colagene sînt normale, ele neparticipînd la procesul degenerativ al tegumentelor. Leziunile de xantomatoză, la prima vedere, par constituite în plăci mari, cu structură omogenă ; studiate mai atent, apar compuse din reunirea a numeroase papule, de mărimea unor gămălii de ac. Se mai constată depuneri de lipide în piele, urmate cu timpul de depuneri calcare.

Vasele sanguine, care conţin în structura lor mult ţesut elastic (aorta, arterele mici), prezintă modificări degenerative ale tunicii medii, cu pierderea sau diminuarea considerabilă a elasticităţii vasului, însoţite frecvent de calcificări vizibile radiologic ; din această cauză, starea de vasodilataţie este aproape permanentă. Leziunile degenerative ale arterelor mici determină apariţia hemoragiilor gastrointestinale, renale, cutanate, coroidiene şi retiniene.

Etiopatogenie. Etiologia nu este cunoscută.

Din punct de vedere patogenic, sindromul Grönblad-Strandberg se încadrează în rîndul bolilor de colagen, deoarece apar leziuni difuze în tot sistemul elastic *(elastorhexis sistematizata)*, cu predominanță la nivelul vaselor, tegumentelor și ochiului. Alterarea fibrelor elastice (devin mai groase, mai scurte, uneori cu aspect punctiform), precum și creșterea lor numerică, determină modificările de structură și de aspect a tegumentelor.

Anomalia de structură a țesutului elastic apare sub influențe necunoscute și se transmite ereditar, după modul autosomal recesiv, cu precădere la sexul feminin ; recent s-a dovedit și caracterul familial al sindromului.

Evoluție și prognostic. Evoluția este cronică iar prognosticul în general favorabil ; vindecarea este posibilă în cele mai multe cazuri, fără sechele.

Destul de frecvent, evoluția clinică a sindromului Grönblad-Strandberg interferează cu o serie de boli severe, cum ar fi : tireotoxicoza ; diabetul insipid ; endocardita reumatică ; hipertensiunea arterială ; arterite viscerale (mai ales digestive, cu riscul unor hemoragii digestive severe), arterite obliterante periferice. În rare cazuri, după o evoluție prelungită, se produc și alterări ale hematopoiezei, degenerînd chiar în leucoze acute.

Bibliografie

1. GRÖNBLAD E. — *Vorl. Mitt. Acta Ophth.*, 1929, 7, 329.
2. DIMITRIU GH. C. — Bolile colagenului, ed. a II-a, Ed. medicală, București, 1968, p. 228.
3. PERCEVAS S. P. B. — *Brit. J. Ophth.*, 1968, 52, 4, 903.
4. CONU A., COLȚOIU A. — *Viața med.*, 1969, 12, 799.
5. MUNTEANU GH., PANTEA C., KOOS T. — *Oftalmologia (Buc.)*, 1975, 19, 4, 299.
6. VULCAN P. — Semne și simptome cutanate în patologia generală, Ed. medicală, București, 1976, 275.

Gruber

Sindromul descris în anul 1934 de către B. G. Gruber, este o displazie cerebrală, asociată cu polichistoză renală, hepatică și pancreatică, cunoscută și sub denumirea de *„complexul Gruber“* sau *„discefalie splanhnochistică“*.

Simptomatologie.

Anomalii craniofaciale : hipertelorism ; orbite plate ; exoftalmie ; nas mult lățit la bază ; uneori microcefalie.

Anomalii digitale : polidactilie sau/și sindactilie.

Anomalii urogenitale : hipospadias, epispadias (la băieți) și extrofia vezicii urinare (la ambele sexe).

Alte anomalii asociate inconstant : spina bifida ; meningocel ; meningocistocel ; meningomielocistocel și chiar encefalocel.

Anatomie patologică. Examenul macroscopic al cazurilor decedate, a pus în evidență totdeauna prezența unor formațiuni chistice, de obicei multiple, în ficat, rinichi, pancreas și uneori în ovare.

Etiopatogenie. Etiologia acestei asociații plurimalformative nu este cunoscută. Din punct de vedere patogenic, sindromul se încadrează în rîndul dismorfiilor. Transmiterea genetică pare să se realizeze după modul recesiv, în cele mai multe cazuri.

Tratament. Nu există un tratament eficient. Singurele indicaţii terapeutice sînt cele chirurgicale, pentru corectarea unor malformaţii importante (ale măduvei spinării şi vezicii urinare).

Bibliografie

1. GRUBER G. B. — *Beitr. path. Anat.*, 1934, 93, 459.
2. LEIBER B., OLBRICH G. — Die klinischen Syndrome, Band I, Ed. Urban şi Schwarzenberg, München-Berlin-Viena, 1966, 293.

Guillain — Barré

Sindromul descris în anul 1916 de către G. Guillain împreună cu A. J. Barré, este caracterizat prin apariţia şi evoluţia rapid progresivă a unui deficit senzitivomotor periferic, simetric, asociat cu disociaţia albuminocitologică a lichidului cefalorahidian.

Sindromul este cunoscut şi sub numeroase alte sinonimii : *„sindrom Guillain-Barré-Strohl"*, *„sindrom Landry-Guillain-Barré"*, *„nevrită cu disociaţie albuminocitologică"*, *„celuloradiculonevrită"*, *„plexită acută"*, *„schwanită acută"*, *„radiculonevrita acută infecţioasă"*, *„encefalomieloradiculonevrită acută"*, *„neuronita cronică"*, *„radiculoneuropatia cu hiperproteinorahie, fără pleiocitoză, cu evoluţie favorabilă"*.

Simptomatologie. Debutul este net infecţios, manifestat ca un „episod gripal" prin :

— stare febrilă ;

— tulburări gastrointestinale discrete : vărsături, scaune diareice sau din contră constipaţie ;

— faringită sau amigdalită acută ;

— stare de curbatură ; astenie.

Manifestări neurologice. Apar la cîteva zile după instalarea febrei, sub forma unor tulburări motorii şi senzoriale, a unei paralizii motorii ascendente sau a unei combinaţii de semne şi simptome interesînd nervii cranieni şi periferici. Bolnavii pot prezenta :

— adinamie ;

— paralizii progresive simetrice, localizate la extremităţile inferioare (rareori la extremităţile superioare), la musculatura toracică şi abdominală. Ele sînt de tip polinevritic şi predomină la muşchii extensori, sub formă de paraplegie flască. Numai în mod excepţional este prins trunchiul cerebral, cu centrul respirator şi al degultiţiei, ca în sindromul Landry ;

— parestezii ; dureri spontane şi la presiunea maselor musculare ale membrelor, mai ales sub formă de crampe ;

— diminuarea, pînă la dispariţie, a reflexelor osteotendinoase şi osteoperiostale dar cu păstrarea reflexelor cutanate. Totdeauna modificările reflectivităţii au caracter simetric, diferind prin aceasta de poliomielită ; areflexia este de obicei durabilă (luni sau ani de zile după vindecarea clinică) ;

— semne piramidale, cu semnul Babinski pozitiv ; uneori aceste semne sînt mascate de paralizia periferică flască ;

— semne de iritaţie meningeală prezente ;

— rareori apar şi manifestări clinice ce traduc leziuni ale nervilor cranieni : pareză facială bilaterală de tip periferic ; paralizia, de obicei unilaterală, a perechilor a V-a, a IX-a şi a XI-a de nervi cranieni ;

— tulburări cerebeloase, cu mişcări coreoatetozice ;

— tulburări vasomotorii : transpiraţii abundente ; edeme localizate ; tahicardie ; variaţii tensionale.

Manifestări psihice minore : indiferenţă ; modificări bruşte de comportament.

Manifestări oculare inconstante şi variate :

— paralizii oculare ; în formele înalte se asociază de obicei şi paralizie facială bilaterală ;

— nevrită optică edematoasă, însoţită de diminuarea acuităţii vizuale ; atrofia nervului optic, cu edem papilar ;

— inegalitate pupilară ;

— tulburări de acomodare ;

— sindrom Claude Bernard-Horner.

Examenele biologice evidenţiază, în mod caracteristic, disociaţia albuminocitologică în lichidul cefalorahidian. Albuminele sînt mult crescute, iar elementele celulare, în număr aproximativ normal ; disociaţia este netă şi de durată mare. Albuminele sînt crescute, variind între 1 şi 2 g‰, atingînd însă uneori şi valori de 10‰. Albuminorahia este întotdeauna precoce ; este redusă la început dar creşte pînă în ziua a 40-a de boală, după care începe să descrească, *timp de cîteva luni după vindecare.* În toată această perioadă, numărul de elemente celulare în lichidul cefalorahidian este aproximativ normal.

În sînge se constată de multe ori eozinofilie importantă.

Anatomie patologică. Cercetarea microscopică a sistemului nervos periferic evidenţiază leziuni de nevrită inflamatorie, cu demielinizare marcată şi infiltrate limfocitare în spaţiul perivascular. Modificările histopatologice sînt precoce, precedînd cu mult apariţia simptomatologiei clinice. În numeroase cazuri s-au constatat şi leziuni în diferite viscere, sub forma necrozei focale în ficat, rinichi şi în glandele suprarenale. Cercetări de microscopie electronică (Wisniewski, 1969) au arătat că leziunea fundamentală din sindromul Guillain-Barré este demielinizarea primitivă a rădăcinilor nervoase şi a ganglionilor spinali, în timp ce axonul este conservat ; aceste modificări sînt mult diferite de cele întîlnite în leziunile infecţioase (de altă cauză) sau traumatice ale sistemului nervos periferic.

Etiologia nu este lămurită. Sindromul apare în numeroase condiţii etiologice, mai frecvent la adultul tînăr şi la copilul mai mare ; numai în mod excepţional poate apărea la copilul sub 2 ani. Se constată în ultimul timp, o creştere a numărului de cazuri la copiii între 4 şi 10 ani ; ambele sexe sînt afectate în mod egal.

Cei mai mulţi autori presupun etiologia virotică a sindromului. Au fost incriminate unele virusuri cu neurotropism crescut ; virusurile Coxsackie (A şi B) ; rujeolic ; rubeolic ; urlian ; virusul mononucleozei infecţioase şi al pneumoniei interstiţiale ; Mycoplasma pneumoniae.

În alte cazuri se constată apariţia sindromului după efectuarea vaccinărilor antitetanice şi antivariolice, antipoliomielitice, antidifterice şi chiar după administrare de anatoxină tetanică ; toate cazurile observate au evoluat cu *restitutio ad integrum.* În sfîrşit, în alte cazuri, sindromul Guillain-Barré este idiopatic.

Patogenia este încă obscură. Faptul că de multe ori sindromul evoluează cu eozinofilie crescută, asociată cu unele manifestări reumatice, pledează pentru patogenia alergică. Pentru aceasta mai pledează şi asemănarea leziunilor anatomice ale sistemului nervos periferic, constatate la bolnavi, cu leziunile nevritei experimentale alergice ; această obser-

— tulburări vasomotorii : transpirații abundente ; edeme localizate ; tahicardie ; variații tensionale.

Manifestări psihice minore : indiferență ; modificări bruște de comportament.

Manifestări oculare inconstante și variate :

— paralizii oculare ; în formele înalte se asociază de obicei și paralizie facială bilaterală ;

— nevrită optică edematoasă, însoțită de diminuarea acuității vizuale ; atrofia nervului optic, cu edem papilar ;

— inegalitate pupilară ;

— tulburări de acomodare ;

— sindrom Claude Bernard-Horner.

Examenele biologice evidențiază, în mod caracteristic, disociația albuminocitologică în lichidul cefalorahidian. Albuminele sînt mult crescute, iar elementele celulare, în număr aproximativ normal ; disociația este netă și de durată mare. Albuminele sînt crescute, variind între 1 și 2 g‰, atingînd însă uneori și valori de 10‰. Albuminorahia este întotdeauna precoce ; este redusă la început dar crește pînă în ziua a 40-a de boală, după care începe să descrească, *timp de cîteva luni după vindecare.* În toată această perioadă, numărul de elemente celulare în lichidul cefalorahidian este aproximativ normal.

În sînge se constată de multe ori eozinofilie importantă.

Anatomie patologică. Cercetarea microscopică a sistemului nervos periferic evidențiază leziuni de nevrită inflamatorie, cu demielinizare marcată și infiltrate limfocitare în spațiul perivascular. Modificările histopatologice sînt precoce, precedînd cu mult apariția simptomatologiei clinice. În numeroase cazuri s-au constatat și leziuni în diferite viscere, sub forma necrozei focale în ficat, rinichi și în glandele suprarenale. Cercetări de microscopie electronică (Wisniewski, 1969) au arătat că leziunea fundamentală din sindromul Guillain-Barré este demielinizarea primitivă a rădăcinilor nervoase și a ganglionilor spinali, în timp ce axonul este conservat ; aceste modificări sînt mult diferite de cele întîlnite în leziunile infecțioase (de altă cauză) sau traumatice ale sistemului nervos periferic.

Etiologia nu este lămurită. Sindromul apare în numeroase condiții etiologice, mai frecvent la adultul tînăr și la copilul mai mare ; numai în mod excepțional poate apărea la copilul sub 2 ani. Se constată în ultimul timp, o creștere a numărului de cazuri la copiii între 4 și 10 ani ; ambele sexe sînt afectate în mod egal.

Cei mai mulți autori presupun etiologia virotică a sindromului. Au fost incriminate unele virusuri cu neurotropism crescut ; virusurile Coxsackie (A și B) ; rujeolic ; rubeolic ; urlian ; virusul mononucleozei infecțioase și al pneumoniei interstițiale ; Mycoplasma pneumoniae.

În alte cazuri se constată apariția sindromului după efectuarea vaccinărilor antitetanice și antivariolice, antipoliomielitice, antidifterice și chiar după administrare de anatoxină tetanică ; toate cazurile observate au evoluat cu *restitutio ad integrum.* În sfîrșit, în alte cazuri, sindromul Guillain-Barré este idiopatic.

Patogenia este încă obscură. Faptul că de multe ori sindromul evoluează cu eozinofilie crescută, asociată cu unele manifestări reumatice, pledează pentru patogenia alergică. Pentru aceasta mai pledează și asemănarea leziunilor anatomice ale sistemului nervos periferic, constatate la bolnavi, cu leziunile nevritei experimentale alergice ; această observaţie determină pe Wisnievski şi colab. să considere sindromul Guillain-Barré un exemplu de reacţie hiperimună, de etiologie variată.

Cercetări recente (Segers şi colab.) pledează pentru originea virotică, cu virus varicelos, în numeroase cazuri. Astfel, s-au descris deja 25 de cazuri (dintre care 18 la copii) cu această etiologie, simptomatologia sindromului apărînd la 7 zile de la debutul varicelei. Clinic, această varietate etiologică a sindromului Guillain-Barré se caracterizează prin frecvenţa convulsiilor tonicoclonice şi a hipertensiunii arteriale iar din punct de vedere evolutiv, printr-o *restitutio ad integrum*.

Mecanismul patogenic incriminat ar fi de tipul hipersensibilităţii întîrziate, mediată de celule, contra mielinei proprii.

O altă serie de cercetări recente (F. J. Dor şi colab., 1977) constată din ce în ce mai frecvent că sindromul este datorat unor citomegalovirusuri, etiologie verificată prin reacţii serologice şi prin determinarea anticorpilor fixatori de complement.

Frecvenţa mai mare a acestei etiologii este datorată, probabil, repetatelor transfuzii de sînge făcute bolnavilor cu alte afecţiuni (neoplazii, leucoze etc.) şi efectelor imunosupresoare ale chimioterapicelor folosite în tratamentul acestor bolnavi.

Evoluţia şi prognosticul sînt, în mod obişnuit, favorabile ; vindecarea fără sechele apare în cîteva săptămîni, deşi mai pot apărea recidive în cursul anilor următori. Rareori, în formele ascendente, cînd este afectat bulbul cerebral, evoluţia poate fi mortală, prin paralizie respiratorie. Dacă paralizia ascendentă afectează numai nucleii pontopedunculari, evoluţia, deşi severă, nu este letală, dar refacerea este foarte lentă, necesitînd multe luni pînă la o vindecare clinică fără sechele.

Complicaţia cea mai frecventă este pneumonia, întîlnită la indivizii de toate vîrstele.

Atrofia musculaturii distale a gambelor, destul de frecventă, poate evolua favorabil cu timpul, dacă se folosesc măsuri intensive de recuperare morfofuncţională.

În numeroase cazuri, la copii, după o evoluţie severă a bolii se constată o aparentă vindecare, nemai persistînd nici o tulburare clinică ; totuşi, examenele electrofiziologice evidenţiază anomalii ale vitezei de conducere neuromusculară.

Tratamentul este numai simptomatic ; el trebuie instituit de urgenţă şi constă din :

— repaus la pat, la apariţia primelor manifestări neurologice ;

— regim igieno-dietetic desăvîrşit (condiţii optime de microclimat ; alimentaţie lipsită de substanţe excitante) ; îngrijirea tegumentelor, pentru a preveni apariţia leziunilor de decubit, cu atît mai mult cu cît repausul la pat este uneori îndelungat (luni de zile) ;

— administrare de antibiotice (preferabil tetracicline), pentru ipoteza etiologiei infecţioase ;

— în cazul apariţiei paraliziei respiratorii se impun traheotomia şi protezarea respiratorie ;

— hormoni corticosteroizi sau ACTH, pentru acţiunea lor antiinflamatorie şi antialergică ; rezultatele nu sînt însă pe măsura aşteptărilor ;

— medicaţie analgetică-antipiretică (aminofenazonă ; fenilbutazonă ; salicilat de sodiu) ;

— medicaţie neurotrofică : vitamine B_1, B_6, B_{12}, E, PP şi glicocol.

În formele severe, cu afectarea gravă a SNC, cu tulburări de ritm cardiac şi respirator, s-a practicat cu succes (B. J. Dureux, 1978) stimularea electrosistolică endocavitară (cu ajutorul unui tip de *pace-maker* utilizat încă din 1968 în alte afecţiuni), eficientă în preîntîmpinarea morţii subite, posibilă în astfel de cazuri.

După dispariţia manifestărilor clinice acute se recomandă mecanoterapie şi masaj, pentru a combate tendinţa la instalarea de atrofii musculare ; se recomandă de asemenea ionizări transcerebromedulare, băi galvanice şi raze ultraviolete, pentru stimularea sistemului nervos periferic.

Bibliografie

1. GUILLAIN G., BARRÉ J. A., STROHL A. — *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris*, 1916, 13, 1 462.
2. ASBURY K., ARNASON G., ADAMS D. — *Medicine*, 1969, 3, 173.
3. WISNIEWSKI H., TERRI D., WHITAKER N., COOK D., DOWLING C. — *Arch. Neurol.*, 1969, 3, 269.
4. KOTLAREK F., LENARD H. G., SHULTE F. J. — *Mschr. Kinderheilk.*, 1974, 122, 198.
5. KAKIUS S., KELLER R., PEITCHEL R., ALI M. A. — *Arch. intern. Med.*, 1976, 136, 100.
6. ROSSI N. L. — *Arch. franç. Péd.*, 1977, 34, 5, 399.
7. LÖFFEL N. B. — *J. Neurol. Sci.*, 1977, 33, 71.
8. RUREUX B. J. — *Nouv. Presse méd.*, 1978, 7, 18, 1 559.
9. SEGERS A., NOTERMAN J., NOEL P.— *Pédiatrie (Lyon)*, 1978, 33, 3, 319.

Halasz

În anul 1956, N. A. Halasz descrie un sindrom clinic caracterizat prin asocierea constantă a malformaţiilor congenitale ale plămînului drept, cu devierea cordului spre dreapta (uneori chiar adevărată dextrocardie) şi cu malformaţii vasculare şi bronşice în plămînul afectat. Din momentul descrierii sale şi pînă în anul 1960, sindromul a apărut în literatura medicală, purtînd numele autorului său ; după această dată, sindromul este cunoscut mai ales sub denumirea de *„sindrom iatagan"* de cînd C. A. Neill a constatat în acest sindrom o imagine radiologică în toracele ventral, situată paralel cu arcul inferior drept al cordului, asemănătoare cu un iatagan turcesc. Dar denumirea care dă de altfel şi numele sindromului este incorectă, deoarece această imagine nu apare constant şi nu este nici patognomonică, motiv pentru care este mai corect să-l denumim *„sindrom Halasz"*.

Simptomatologie. Debutul bolii se poate situa atît în copilărie cît şi la vîrstă adultă ; în ultimul timp s-au descris cazuri diagnosticate chiar la nou-născut. Tabloul clinic este variabil, mergînd de la forme uşoare, cu semne clinice şi radiologice discrete (mai ales la adult şi copilul mare), pînă la forme foarte grave (mai ales la nou-născut). Atît la nou-născut cît şi la sugar, tabloul clinic este cel al unor infecţii respiratorii cu repetiţie, care duc cu timpul la insuficienţă cardiorespiratorie. La copilul mare şi la adult, debutul este nespecific, evocînd de cele mai multe ori o afecţiune pulmonară nespecifică, manifestată prin :

— oboseală ;
— tuse pronunţată, iritativă ;
— dureri toracice ;
— diminuarea murmurului vezicular în hemitoracele drept ;
— dispnee de efort şi *„wheezing"* ;
— cianoză moderată, intermitentă;
— hemoptizie (excepţional) ;
— zgomotele cardiace percepute spre dreapta ;

— suflu sistolic moderat, parasternal drept.

În multe cazuri, la copilul mare și la adult, afecțiunea este asimptomatică iar diagnosticul se stabilește întîmplător, printr-un examen radiologic făcut pentru cu totul altă cauză.

Inconstant se asociază numeroase malformații :

— cardiace : comunicare interatrială (frecventă) sau interventriculară (foarte rar) ; persistența canalului arterial ; coarctația aortei ; atrezia sau stenoza arterei pulmonare ; tetralogie Fallot (excepțională) ;

— renale : rinichi în potcoavă ; rinichi polichistic ;

— respiratorii : eventrația cupolei diafragmatice ;

— digestive : imperforație anală ;

— osoase : hemivertebre ; vertebre sudate în bloc.

Examenele radiologice constituie cel mai eficient mijloc de diagnostic. Chiar printr-un simplu examen radiologic pulmonar este posibil să se stabilească diagnosticul în 80% din cazuri.

Se remarcă de la începutul examenului, că hemitoracele drept este mai mic decît stîngul, că hilul drept este mai mic decît cel controlateral iar inima este deplasată la dreapta.

Caracteristică însă, dar numai la copilul mare și adult, este imaginea unei vene anormale cu traiect vertical, de-a lungul marginii drepte a cordului în direcția unghiului cardiofrenic, lărgindu-se discret pe măsură ce se apropie de diafragm, realizînd aspectul de „iatagan turcesc“.

La sugar și în special la noul născut, imaginea de „iatagan“ poate lipsi, fiind înlocuită însă de prezența a numeroase focare de condensare pulmonară la baza dreaptă, atelectazii sau aderențe pleuropulmonare.

Bronhografia dreaptă permite să se observe că bronhia primară dreaptă nu dă naștere decît la două ramuri, cea a lobului mijlociu fiind absentă. Dacă există totuși toate cele 3 bronhii lobare, ele sînt de calibru diferit, cu ectazii sau stenoze pe traiectul lor, realizînd aspectul radiologic de diverticuli bronșici sau de bronșiectazii.

Angiografia arată opacifierea traiectului venei anormale. Returul venos anormal se face către vena cavă inferioară sau cea superioară, către vena azigos sau chiar către urechiușa dreaptă. Angiografia poate preciza și originea arterei, care realizează sechestrarea pulmonarei — adesea fiind incriminată aorta abdominală — traversînd diafragmul și irigînd zona pulmonară sechestrată ; alteori poate deriva din artera mamară internă dreaptă. Evidențiază de asemenea dextrocardia sau, dacă există asociate, alte anomalii cardiace (comunicare interatrială, interventriculară, canal arterial etc.).

Oximetria arată existența hipertensiunii arteriale pulmonare sau a unui șunt stînga-dreapta, la nivelul urechiușei drepte.

Cateterismul cardiac indică o saturație în oxigen de peste 95%, în sîngele prelevat din vena anormală.

Electrocardiograma indică o deviere spre dreapta a axului electric și, rareori, un bloc de ramură dreaptă. În unele cazuri, unda P este negativă în derivația 1 și pozitivă în AVR, ceea ce sugerează dextrocardia.

Etiopatogenic. Sindromul Halasz reprezintă o afecțiune foarte rară. Pînă în 1977 se cunoșteau 39 de cazuri la adulți și 45 la copii (atît la nou-născut cît și la copilul mare). Diagnosticul *intra vitam* se stabilește, de cele mai multe ori, la vîrsta de 10—15 ani ; uneori se stabilește *post mortem*, la examenul anatomopatologic.

S-au descris numeroase cazuri familiale. Sînt afectate ambele sexe, dar cu predominanță de 3/2 pentru sexul feminin.

Cauza apariției tuturor anomaliilor sindromului pare să fie un defect de dezvoltare embrionară, sub influența unor noxe neprecizate încă (infecțioase, toxice, radiații ionizante), a mugurelui plămînului drept, ce apare între a 5-a și a 6-a săptămînă de gestație.

Din punct de vedere *patogenic*, sindromul Halasz se explică prin :

— hipoplazia plămînului drept, cu reducerea calibrului arterei pulmonare corespunzătoare ;

— întoarcere venoasă pulmonară dreaptă anormală, în vena cavă inferioară, sub diafragm ;

— vascularizație arterială sistemică, provenind direct din aortă sau din trunchiul celiac ;

— anomalii de distribuire și de conformație a arborelui bronșic drept.

Anomaliilor de mai sus li se asociază frecvent anomalii de segmentare bronhopulmonară, anomalii ale conexiunilor vasculare arteriale în plămînul respectiv și o hipoplazie pulmonară.

Recent, Vazquez-Perez și colab. (1977) descriu o nouă variantă patogenică a sindromului, prezentînd primul caz de sechestrare lobară dreaptă, printr-o arteră anormală, care se formează din artera mamară internă dreaptă.

Evoluția și prognosticul sînt, la cei mai mulți copii, bune. Tolerarea tuturor anomaliilor permite acestora o activitate normală.

Totuși, există unele cazuri, în special la nou-născut și sugar, în care evoluția este letală în cîteva luni, evoluție determinată de malformațiile cardiace severe asociate.

Tratament. Dacă afecțiunea este bine suportată nu se va efectua nici **un tratament, ci** se va ține numai sub observație bolnavul, pentru a depista momentul apariției unei eventuale complicații infecțioase sau hemoragice, pulmonare.

În episoadele acute bronhopulmonare, antibioterapia este indispensabilă și va fi aplicată precoce și pe o perioadă de timp îndelungată, folosindu-se antibiotice cu spectru larg de acțiune.

La bolnavii cu malformații cardiace, necesitatea intervenției chirurgicale este dictată de prezența hipertensiunii pulmonare.

Dacă infecțiile bronhopulmonare sînt des repetate și întreținute de atelectazia pulmonară sau de lobul pulmonar sechestrat (și exclus funcțional), se poate practica segmentotomia sau chiar lobectomia. O dată cu această intervenție se reușește să se înlăture componenta arterială și venoasă a șuntului stînga-dreapta.

Corectarea anomaliei vasculare pulmonare se poate face într-un singur timp, mai ales la copilul mare, și constă din corectarea traiectului venei pulmonare anormale spre urechiușa stîngă.

Deoarece această intervenție este riscantă și dificilă la sugarul mic, corectarea chirurgicală se face în aceste cazuri în doi timpi :

1. se face ligatura arterei anormale chiar la vîrsta de nou-născut sau sugar ;

2. reimplantarea returului venos anormal, în urechiușa stîngă, după mai mulți ani de la prima intervenție. Rezultatele tratamentului chirurgical, în ansamblu, sînt bune.

Bibliografie

1. HALASZ N. A., HALLORAN K. H., LIEBOW A. A. — *Circulation*, 1956, 14, 826.

2. NEILL C. A., FERENCZ C., SABISTON D. C., SHELDON H. — *Bull. John Hopkins Hospital*, 1960, 107, 1.

3. MENDE S., KALLFELZ H. C., KFEUTZBERG B. — *Klin. Pädiat.*, 1973, 185, 421.

4. FARNSWORTH A. E., ANKENEY J. L. — *J. Thor. Cardiovasc. Surg.*, 1974, 68, 37.
5. VAZQUEZ-PEREZ J., FRONTERA P., CAFFARENA M. — *Arch. franç. Péd.*, 1977, 34, 3, 219.
6. GOUT P. J., LAMARRE A., GUÉRIN R., STANLEY P. — *Pédiatrie (Lyon)*, 1977, 32, 2, 141.
7. PONTÉ C., DUPUIS C., RÉMY J., LEQUIEN P., REY C., RISBOURG B., BREVIERE M. G. — *Arch. franç. Péd.*, 1977, 34, 6, 514.

Hall

Descris în anul 1969 de către J. G. Hall, sindromul reuneşte absenţa bilaterală a radiusului, cu cardiopatia congenitală şi cu modificări hematologice constante (trombopenie cu hipomegacariocitoză medulară). Sindromul apare în cele mai multe publicaţi sub alte denumiri : *„sindrom trombopenic“*, *„absenţa radiusului şi cardiopatie“* şi rareori sub aceea de *„trombocitopenie hipoplastică congenitală cu aplazia radiusului“*.

Simptomatologie. Semnele clinice sînt evidente la copil chiar de la naştere.

Anomalii osoase. Absenţa bilaterală a radiusului constituie cel mai evident semn clinic. În rare cazuri nu este vorba de absenţă ci numai de aplazia sa parţială, întotdeauna către extremitatea distală a antebraţului.

Cubitusul poate lipsi şi el de multe ori ; atunci cînd nu lipseşte, este scurt sau malformat.

Humerusul este şi el hipoplazic în multe cazuri sau rareori chiar absent. Oasele centurii scapulare sînt şi ele hipoplazice, într-un mare număr de cazuri.

La mînă se constată sindactilie, brahimezofalangie (adesea la degetul V) sau numai simpla limitare a mişcărilor de extensie a degetelor, poziţia lor permanentă fiind în flexie accentuată. Oasele carpiene şi metacarpiene sînt adesea hipoplazice, absente sau sudate între ele.

Se pot asocia şi anomalii osoase ale şoldului, membrelor inferioare, coloanei vertebrale (spina bifida) sau coastelor (coaste cervicale).

Malformaţii cardiovasculare. Sînt prezente numai în 33% din cazuri, fiind reprezentate, în ordinea descrescîndă a frecvenţei lor, astfel : tetralogie Fallot ; comunicare interauriculară ; *foramen ovale* permeabil ; dextrocardie ; cardiomegalie ; sufluri sistolice neprecizate etiologic.

Alte manifestări clinice asociate inconstant :

— purpură cutaneomucoasă sau hemoragii viscerale, datorate trombopeniei. Adesea survin la copii hemoragii grave, letale, fie digestive fie cerebrale ; mai mult, chiar numai la simpla puncţie venoasă, pentru prelevare de sînge sau pentru o injecţie intravenoasă, sîngerarea devine importantă şi prelungită, din cauza slabei tendinţe la coagulare ;

— adenopatii generalizate şi hepatosplenomegalie moderată ;

— tendinţă la fracturi, chiar la traumatisme minore ;

— tulburări digestive minore, cu modificări de tranzit intestinal — constipaţie sau diaree — şi în mod particular, în cîteva cazuri, manifestări digestive de intoleranţă la lapte.

Studiul dermatoglifelor a arătat, în multe cazuri, unele modificări, dar acestea nu sînt caracteristice sindromului :

— triradius palmar absent sau abia evident ;

— pliurile de flexiune ale degetelor sînt fie absente, fie foarte reduse la număr ;

— există adesea un pliu palmar transvers.

Examenele de laborator confirmă existenţa a numeroase şi severe modificări hematologice :

— trombocitopenie importantă, dar numai rareori atît de severă încît să determine sîngerări spontane ; durata de viaţă a trombocitelor este scurtă ;

— hiperleucocitoză cu neutrofilie şi eozinofilie, cu predominanţa formelor tinere ;

— reacţie monocitoidă atît în periferic cît şi în măduvă, susţinută de unii autori, este negată de alţii ;

— anemie cu eritroblastoză, ca o consecinţă a sîngerărilor mici şi repetate ;

— puncţia medulară arată megacariocitopenie, ceea ce explică trombocitopenia din periferie. Trombocitele au şi o conformaţie anormală; citoplasma lor nu este granulată şi nu sînt trombocitoformatoare, decît în mică măsură. Şi în măduvă se constată o uşoară reacţie mieloidă şi eozinofilă crescută.

Prin simptomatologia sa, sindromul Hall se aseamănă, dar şi diferă de sindromul Holt-Oram (care nu are anomalii hematologice), de sindromul Edwards (la care cercetarea genetică indică modificări caracteristice ale cariotipului — trisomia 18) şi de sindromul Fanconi (care are însă debut tardiv, panmieloftizie, pigmentaţia feţei etc.) (vezi aceste sindroame). Sindromul se mai aseamănă şi cu embriopatia după consumul de thalidomidă de către mama gravidă, sindrom în care radiusul poate lipsi dar nu se asociază şi anomalii cardiace.

Etiopatogenia nu este precizată. Patogeneza bolii ar fi explicată prin efectul teratogen al unor agenţi diverşi (toxici, medicamentoşi, infecţioşi) asupra embrionului aflat în săptămîna a 7-a — a 8-a de gestaţie. Existenţa unor cazuri familiale permite ipoteza unei transmiteri ereditare după modul autosomal recesiv. Numărul cazurilor publicate nu este foarte mare ; în 1969 se cunoşteau doar 40 de cazuri care se încadrau în acest sindrom. Există o predominanţă netă pentru sexul feminin.

Evoluţia şi prognosticul sînt sumbre şi depind numai de severitatea tulburărilor hematologice şi de cardiopatia congenitală.

Mortalitatea, în primul an de viaţă, este mare. Dacă totuşi bolnavii depăşesc vîrsta de 1 an, prognosticul este mai bun, deoarece atît cardiopatia cît şi trombopenia se pot stabiliza.

Tratament. Splenectomia, corticoterapia sau administrarea de hormoni androgeni nu au părut să influenţeze favorabil evoluţia bolii.

Corectarea ortopedică a multor anomalii osoase este posibilă.

Bibliografie

1. HALL J. G., LEVIN G., KUHN J. P., OTTENHEIMER E. J., PETER VAN BERKUM K. A., McKUSICK V. A. — *Medicine*, 1969, 48, 411.
2. NILSSON L. R., LUNHOLM G. — *Acta Paed. Scand.*, 1960, 49, 291.
3. SCHONENBERG H., SCHEIDHAUER E. — *Z. Kinderheilk.*, 1966, 97, 240.
4. MASSON A., CRONMULLER G., ROUSSELOT P., LUTZ D., BERGER J., SCHNEEGANS E. — *Ann. Pédiat.*, 1971, 18, 12, 777.
5. PERNOT C., HOCFFEL C. J., WORMS A. M., GILENKRANTZ M., VIDAILHET M., FORTIER G. — *Med. Infant.*, 1973, 80, 1, 115.
6. WHITFIELD F., BARR D. G. — *Arch. Dis. Child.*, 1976, 51, 5, 337.

Hallermann — Streiff — François (J.)

Sindromul Hallermann-Streiff-François reprezintă o dismorfie craniofacială. Descrierea iniţială, din anul 1948, aparţine lui Hallermann; ulterior, în anul 1950, Streiff aduce o serie de completări, iar în anul 1958, J. François descrie remarcabil, tabloul complet al sindromului, individualizîndu-i simptomele care îl definesc. Aceleaşi anomalii clinice apar în literatura medicală reunite sub alte denumiri, cum ar fi: *„sindrom Ullrich-Fremery-Dohná“*, *„sindrom Hallermann-Streiff“*, *„sindrom François“*, *„progeria complicată cu microoftalmie (Schodel)“*, *„dismorfie craniofacială cu alterări oculare (Streiff)“*, *„discefalie cu cataractă congenitală şi hipotricoză (Ullrich)“*.

Simptomatologie.

— Discefalie, cu aspectul craniului în „cap de pasăre“, scafo- sau brahicefalie; nas subţire, ascuţit, recurbat, asemănător cu un „cioc de papagal“ (caracteristic pentru diagnostic); tegumentele care acoperă narinele sînt atrofice, lucioase. Cînd se asociază microstomia şi aplazia mandibulei, bolnavii întîmpină dificultăţi în alimentaţie. Rareori bolnavii prezintă şi aspect „antimongoloid“ al fantelor palpebrale. În ansamblu, faciesul bolnavului este particular, printr-un contrast între volumul craniului şi dimensiunile reduse ale masivului facial.

— Anomalii dentare: oligodonţie; implantare vicioasă; dinţi de formă şi mărime anormală, cu apariţie, de regulă, precoce.

— Nanism armonic dar sever, întîlnit în circa 50% din numărul total de cazuri; rareori se însoţeşte şi de criptorhidie.

— Hipotricoză, sub forma unor plăji de alopecie, interesînd pielea capului sau numai pilozitatea sprîncenelor şi genelor; debutul alopeciei se situează, de cele mai multe ori, în prima copilărie. Restul părului este rar şi friabil.

— Atrofie cutanată localizată la oricare dintre regiunile organismului, dar mai ales la tegumentele extremităţii cefalice şi cu deosebire la nas şi la faţă.

— Anomalii oculare: microoftalmie bilaterală, totală sau incompletă; sclerotice albastre; strabism; nistagmus.

— Anomalii cardiovasculare. Cercetări recente (Dinwiddie R. şi colab., 1978) aduc completări simptomatologiei clinice a sindromului Hallermann-Streiff-François, în sensul asocierii inconstante a anomaliilor cardiovasculare, întîlnite de autori în 3 cazuri, confirmate prin cateterism cardiac şi anume: tetralogie Fallot, monară, inimă cu imagine radiologică comunicare interatrială, stenoză pul- de cardiomegalie sau inimă „în sabot“.

Prezenţa leziunii cardiace poate agrava evoluţia bolii prin instalarea rapidă a insuficienţei cardiace.

Întîrzierea psihică şi motorie este de intensitate redusă, neajungînd niciodată la idioţie. În mod curent, Q.I. este stimulat în jur de 60.

Etiopatogenie. Apariţia multiplelor anomalii este atribuită unei disembrioplazii, manifestate ca o tulburare a mezoblastului visceral la embrion, între a 5-a şi a 7-a săptămînă de gestaţie. Cauza primară care determină apariţia acestor anomalii nu este lămurită, dar se pare că se datorează unei mutaţii genetice, survenite sub influenţa unor factori necunoscuţi (posibil virotici), care ar explica întreaga simptomatologie a sindromului.

Transmiterea ereditară a acestui sindrom nu a fost precizată încă, datorită probabil numărului relativ redus de cazuri (au fost publicate 63 de cazuri pînă în anul 1978) şi caracterului sporadic al acestor anomalii. Studiile genetice nu au evidenţiat modificări constante ale cariotipului, dar unele cazuri, în care s-a constatat consanguinitatea parentală, par să sugereze posibilitatea transmiterii ereditare a sindromului, după modul autosomal recesiv.

Sindromul Hallermann-Streiff-François, ca formă de dismorfie craniofacială, se înrudeşte prin originea embriologică comună (anomalii în dezvoltarea primului arc branhial) şi prin simptomatologia clinică asemănătoare cu sindromul Franceschetti (vezi acest sindrom).

Evoluţia şi prognosticul sînt nefavorabile, datorită caracterului plurimalformativ al sindromului şi ireversibilităţii leziunilor.

Tratamentul, ca şi în alte dismorfii craniofaciale, este inoperant. Totuşi, în cazul în care anomaliile craniofaciale se dezvoltă rapid, împiedicînd alimentaţia sau conferind bolnavului un aspect dizgraţios, se poate practica corectarea chirurgicală a marilor defecte osoase.

Bibliografie

1. HALLERMANN W. — *Klin. Wbl. Augenhk.*, 1948, 113, 315.
2. FRANÇOIS J. — *Arch. Opht.*, 1958, 60, 842.
3. JABERT P., GILBERT Y., LEOPOLD PH., MOURIQUAND CL., BEAUDOIN A. — *Pédiatrie (Lyon)*, 1968, 5, 703.
4. WALBAUM R., WOILLEZ M., FRANÇOIS P., MAYOLLE PH. — *Pédiatrie (Lyon)*, 1968, 7, 787.
5. ROSENBERG D., MONNET P. — *Méd. Infant.*, 1972, 3, 227.
6. MURRAY J. E., SWANSON L. T., STRAND R. D., HICKS G. — *Surg. Clin. North Amer.*, 1976, 56, 2, 495.
7. DINWIDDIE R., GEWITZ M., TAYLOR N. J. — *J. Pediat.*, 1978, 92, 1, 77.

Hallgren

Sindromul pe care-l descrie B. Hallgren în anul 1958 reprezintă o asociere de simptome neurologice, oculare şi auditive, manifestate clinic la copil, de la o vîrstă destul de mică. Sindromul mai poartă şi numele de *„Hallgren-Sjögren“* sau de *„Graffes-Hallgren“*.

Simptomatologie.

— *Surditate sau surdomutitate congenitală,* progresivă, bilaterală; dacă debutează în prima copilărie, se manifestă totdeauna ca surdomutitate.

— *Retinită pigmentară bilaterală* cu distribuţie neuniformă a pigmentului retinian. Evoluţia acestei retinopatii se însoţeşte totdeauna de tulburarea profundă a funcţiei vizuale, mergînd pînă la cecitate bilaterală.

— *Ataxie vestibulocerebeloasă.* Bolnavii prezintă mişcări incoordonate ale capului şi membrelor, cu tremurături intenţionale şi lipsa de coordonare a mersului.

— *Debilitate mintală* accentuată progresiv, pe măsura înaintării în vîrstă. Pe acest fond, evoluţia psihică a bolnavului poate merge uneori pînă la schizofrenie.

Etiopatogenie. Etiologia rămîne necunoscută. Se cunoaşte însă modalitatea transmiterii genetice a afecţiunii, care se face după modul recesiv, cu egală penetranţă pentru ambele sexe.

Evoluţia şi prognosticul sînt severe. Progresivitatea şi ireversibilitatea manifestărilor clinice, tulburările funcţionale vizuale şi auditive, precum şi simptomatologia severă nervoasă şi psihică transformă bolnavii în infirmi irecuperabili.

Tratament eficient nu există.

Bibliografie

1. HALLGREN B. — *Acta genet.*, 1958, 8, 97.

2. LEIBER B., OLBRICH G. — Die klinischen Syndrome, Band I, Ed. Urban şi Schwarzenberg, München-Berlin-Viena, 1966, p. 286.

Hamman — Rich

În anul 1933 L. Hamman şi ulterior, în 1944, A. Rich descriu un sindrom rar la copil, caracterizat clinic prin insuficienţă respiratorie cronică progresivă şi anatomopatologic, prin fibroză interstiţială pulmonară cronică, de etiologie necunoscută.

Sindromul mai este cunoscut sub numeroase sinonimii : *„fibroză pulmonară interstiţială difuză progresivă"*, *„pneumonie interstiţială cronică"*, *„hiperplazie musculară pulmonară"*, *„pneumonie interstiţială nesupurativă"*, *„plămîni în fagure de miere"*, *„pneumonită interstiţială"*, *„ciroză pulmonară"*, *„pneumonia cronică evolutivă a copilului mic"*, *„fibroză pulmonară Hamman-Rich"*, *„fibroză pulmonară interstiţială idiopatică"* şi *„alveolită fibrozantă"*.

Simptomatologie. Debutul lent şi necaracteristic se manifestă prin :

— tuse spastică, uscată ;

— senzaţie de opresiune toracică sau chiar de junghi toracic ;

— respiraţie de tip astmatiform (uneori) ;

— stare subfebrilă sau afebrilitate ; cînd boala evoluează cu stare febrilă, febra apare fie în accese de 1—3 zile, fie prelungită, fără legătură însă cu un focar infecţios.

Cu timpul apar manifestări clinice de insuficienţă respiratorie cronică progresivă, cu recrudescenţe paroxistice. Numeroase cazuri evoluează însă cu discordanţă între manifestările obiective de boală şi severitatea afecţiunii.

Dispneea constituie de obicei primul simptom. Este manifestarea clinică cea mai importantă şi severă ; la început dispneea apare în accese, întretăiate de remisiuni, apoi devine permanentă. Are caracter progresiv şi contrastează cu integritatea stetacustică a căilor respiratorii. Semnele fizice, percutorii şi auscultatorii sînt de obicei minime ; rar se percep raluri umede (buloase sau subcrepitante) mai ales la bazele plămînilor şi submatitate în zonele cu raluri. Uneori, tabloul respirator este dominat de accesele severe de bronhospasm recurent.

Cianoza apare în fazele de intensificare a dispneei.

Tusea devine frecventă, cu caracter chintos şi se însoţeşte de expectoraţie. În cazuri foarte rare (dar severe) apar hemoptizii. Într-un stadiu mai avansat de evoluţie apar anorexie, scădere ponderală şi fatigabilitate.

După mai mulţi ani de evoluţie, bolnavii ajung în stare de insuficienţă respiratorie cronică şi apoi de insuficienţă cardiorespiratorie ireductibilă. În stadiul de insuficienţă respiratorie cronică, bolnavii mai prezintă : degete hipocratice ; unghii în „sticle de ceasornic". În stadiul de insuficienţă pulmonară apar şi semne clinice de insuficienţă cardiacă dreaptă, confirmate şi de examenul electrocardiografic.

Examenele de laborator efectuate la începutul bolii nu pun în evidenţă modificări bioumorale importante ; apar însă într-un stadiu avansat de evoluţie : poliglobulie (indusă de anoxia permanentă) ; VSH crescută ; creşterea gamaglobulinelor plasmatice.

Probele funcţionale respiratorii pun în evidenţă o insuficienţă respiratorie de tip restrictiv. $PaCO_2$ este redusă, sub 60 mm Hg iar testul de hiperoxie indică un defect de difuziune.

Examenul bacteriologic al sputei este negativ.

Examenele radiologice pulmonare furnizează rezultate caracteristice şi stereotipe.

În faza iniţială apare numai o uşoară accentuare a desenului interstiţial. Într-un stadiu mai avansat desenul pulmonar se accentuează mult, luînd aspectul de „reţea" sau de „plasă", cu ochiuri fine şi opacităţi granulare. În puseurile acute apar numeroase opacităţi de intensitate subcostală, care progresează de la bază spre vîrf, conferind plămînului un aspect „pestriţ".

În ultimul timp s-a realizat chiar o stadializare a modificărilor radiologice, în funcţie de etapa evolutivă :

Stadiul I — în care plămînul are aspectul de plasă (reţea) cu noduli fini.

Stadiul II — noduli fini, cu cîţiva noduli mai mari, cu localizare laterohilară.

Stadiul III — aceeaşi imagine nodulară, în plus cu cîteva tractusuri liniare hilifuge.

Stadiul IV — trama lineară perihilară se accentuează şi apar imagini microchistice, în „fagure de miere".

Ceea ce frapează la un examen radiologic este discordanţa mare dintre severitatea simptomatologiei clinice şi imaginea radiologică, aparent banală.

Între puseuri apar zone de hipertransparenţă pulmonară de tip emfizematos, alternînd cu zone opace, confluente sau neconfluente, de regulă localizate bilateral, în regiunile hilare şi bazale.

Radiografia cardiacă arată o mărire a volumului inimii, mai ales cea dreaptă.

Examenul anatomopatologic este singurul capabil să stabilească diagnosticul, care altfel este foarte greu de precizat numai pe simptomatologia clinicoradiologică.

Leziunile histopatologice îmbracă două aspecte :

1. Leziunea fundamentală pulmonară este fibroza interstiţială difuză ce interesează ţesutul peribronşic şi perivascular, însoţită de fenomene inflamatorii minime. Se constată îngroşarea septurilor interalveolare, datorate fibrozei colagene, cu proliferarea elementelor fixe (histiocite), congestie vasculară difuză şi mai rar infiltraţie inflamatorie a interstiţiului. Constant se asociază limfangită şi limfadenită cronică, localizată mai ales paratraheal şi la nivelul bifurcaţiei traheale. În procesul acut se constată, de regulă, şi edem interstiţial difuz.

2. Leziuni alveolare, cu modificarea volumului lor prin colabare ; alte alveole sînt încărcate cu celule descuamate şi cu macrofage, care cu timpul se organizează într-un exsudat intraalveolar persistent.

Examenul inimii indică hipertrofie globală, cu predominanţă la ventriculul drept.

Etiopatogenia nu este clarificată. Din punct de vedere patogenic, sindromul Hamman-Rich este caracterizat printr-o insuficienţă pulmonară progresivă, rezultată din fibroza interstiţială şi blocul alveolocapilar.

Datorită asemănării clinice, radiologice şi anatomohistopatologice, unii autori încadrează sindromul Hamman-Rich în rîndul colagenozelor. Mai mult, unii autori (Goldiş şi colab.) consideră sindromul ca o pneumomezenchimopatie difuză cu evoluţie cronică, determinată de agenţi patogeni infecţioşi (virusuri ; bacterii), pe un teren particular (copii cu rahitism sever ; cu deformaţii toracice de cauze diferite ; cu cardiopatii congenitale). Inflamaţiile repetate ale bronhiilor şi alveolelor ar favoriza apariţia sindromului.

S-a emis ipoteza unei reacţii alergice prin autoimunitate, insistîndu-se asupra frecvenţei terenului atopic, la mulţi bolnavi.

Publicarea unor cazuri familiale ar pleda pentru natura ereditară a sindromului, avansîndu-se chiar ideea transmiterii sale după modul autosomal dominant, cu penetranţă redusă, în care leziunea primară este deficitul genetic de epitelizare a alveolelor pulmonare. În unele cazuri s-a constatat consanguinitatea părinţilor, ceea ce poate pleda şi ea pentru natura genetică a sindromului. Incidenţa la copil nu este mare.

Evoluţia şi prognosticul sînt nefavorabile. Evoluţia lentă şi progresivă a bolii este întretăiată de numeroase puseuri acute de infecţii respiratorii severe (bronhopneumonii cu bronhospasm sever, uneori pneumotorax) ; ele sînt cu atît mai frecvente cu cît vîrsta de debut a afecţiunii este mai redusă şi cu deosebire în primele luni de viaţă ale copilului. După cîţiva ani de evoluţie apar consecinţele tulburărilor cronice de oxigenare la nivelul ţesuturilor : paloare cu tentă cianotică ; degete hipocratice. Starea de nutriţie a copilului suferă, instalîndu-se fenomene de malabsorbţie cu steatoree ; la început se constată staţionare ponderală, iar cu timpul scădere în greutate. În final, toţi bolnavii ajung în stare de insuficienţă cardiorespiratorie (aspect de cord pulmonar cronic) şi decedează prin fenomene de asfixie. Indicele de letalitate este foarte crescut ; durata de supravieţuire variază între 6 luni şi 14 ani, cu media de 6 ani.

Tratament. Nu există un tratament specific, eficient.

Antibioticele sînt recomandate în fazele de acutizare, pentru a combate posibilele suprainfecţii.

Corticoterapia, în doze mari (2 mg/kilocorp/zi) şi timp îndelungat (1—2 ani), poate ameliora de multe ori evoluţia clinică. Rezultate paleatorii se obţin prin administrarea de aerosoli cu tirotricină şi tripsină.

În perioada de acutizare, oxigenoterapia intermitentă poate ameliora starea de anoxie tisulară. În stadiul avansat al bolii se va acorda atenţie deosebită tratamentului insuficienţei cardiopulmonare (repaus ; regim dietetic declorurat ; cardiotonice ; diuretice).

Bibliografie

1. HAMMAN L., RICH A. — *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 1944, 74, 177.
2. MARIE J. — *Sem. Hôp. Paris*, 1957, 33, 710.
3. GOLDIŞ GH., BUCŞA V., CĂRNARU S., RUSEI A. — Pneumoniile interstiţiale la copil. Ed. medicală, Bucureşti, 1962, p. 296.
4. UTHGENANNT H., VEINREICH J., KÜSTNER W., SCHRIMMER W. — *Fortschr. Geb. Röntgen.*, 1969, 6, 750.
5. NELSON E. W., VAUGHAN C. V., McKAY J. R. — Textbook of pediatrics, Ed. Saunders, 1975, p. 985.
6. HEWITT C., HULL D., KEELING J. — *Arch. Dis. Child.*, 1977, 52, 22.
7. CHABROLLE P. J., DE MONTIS G., LE LOCH H., LE TAN NINH H., ROSSIER A. — *Pédiatrie (Lyon)*, 1978, 33, 3, 231.

Hanhart

Sindromul descris în anul 1947 de către E. Hanhart este un ansamblu plurimalformativ de origine ectodermică, întîlnit foarte rar, atît la copil cît și la adult. Este cunoscut și sub denumirea de *„sindrom Richner-Hanhart“*.

Simptomatologie. Sînt asociate leziuni cutanate de diskeratoză, cu anomalii neurooculare și psihice.

Manifestări cutanate și mucoase :

— keratoză punctată palmoplantară ;

— hiperhidroză ;

— lipoame mici, multiple, ale țesutului celular subcutan ;

— limbă plicaturată (scrotală).

În mod inconstant se mai asociază și alte anomalii :

— disostoză mandibulară ;

— keratită superficială ; ulcer cornean herpetiform ;

— oligofrenie.

Cercetările de laborator evidențiază tirozinemia și tirozinuria crescute.

Etiopatogenie.

Afecțiunea are caracter congenital și se datorează în principal unei anomalii în dezvoltarea structurilor ectodermice, fără însă a se cunoaște, atît cauza care determină aceasta, cît și mecanismul intim patogenic.

Afecțiunea are caracter ereditar și se transmite după modul autosomal recesiv.

Prin simptomatologia sa, sindromul Hanhart se apropie mult de sindromul Schäfer, care are în plus și cataractă congenitală.

Tratament. Nu există tratament specific. Deoarece s-a constatat creșterea tirozinei în sînge și eliminarea ei urinară crescută, se preconizează o dietă cu alimente cu conținut scăzut de tirozină. După cîteva astfel de încercări s-a constatat că, deși anomaliile biochimice persistă, din punct de vedere clinic s-au realizat ameliorări, manifestate prin diminuarea leziunilor cutanate și oculare.

Bibliografie

1. HANHART E. — *Dermatologica*, 1947, 94, 286.
2. RAVAULT P. M. — Syndromes en ophtalmologie, Guide-Dictionnaire, Ed. Doin-Doren, Paris, 1970, p. 164.
3. NELSON E. W., VAUGHAN C. V., McKAY J. R. — Textbook of pediatrics, Ed. Saunders, 1975, p. 415.

Hay

Sindromul descris de Hay, denumit și *„scarlet-feber-syndrome“* este caracterizat prin coexistența, alături de simptomatologia obișnuită a scarlatinei și a altor manifestări clinice, neîntîlnite în scarlatina streptococică.

Frecvența sindromului nu este mare. El este mai bine cunoscut și studiat de medicina anglo-saxonă și slavă și mai puțin de cea franceză.

Simptomatologie. La bolnavii care prezentaseră în antecedente scarlatină streptococică autentică (confirmată prin examenele bacteriologice) apar din nou manifestări clinice asemănătoare cu cele inițiale și care după instituirea tratamentului cu penicilină cristalină (injectabilă) nu prezintă tendință de vindecare și nici chiar de ameliorare.

Bolnavul prezintă :

— stare febrilă ;

— exantem şi enantem scarlatinos;

— vărsături.

Acestora li se mai adaugă şi alte simptome caracteristice scarlatinei de etiologie stafilococică :

— diaree cu scaune lichide, foarte numeroase, rezistentă la terapia dietetică şi medicamentoasă uzuală ;

— balanită, manifestată clinic prin inflamarea mucoasei glandului şi a mucoasei prepuţiale.

Examenele bacteriologice nu reuşesc să pună în evidenţă streptococul beta-hemolitic în exsudatul faringian dar reuşesc totdeauna să evidenţieze, prin culturi de la nivelul porţilor de intrare extrafaringiene (caracteristice acestei forme de scarlatină), stafilococi hemolitici coagulazopozitivi, rezistenţi la cele mai multe din antibioticele uzuale.

Etiopatogenie. Agentul etiologic este stafilococul hemolitic, cu caractere evidente de patogenitate. El pătrunde în organism totdeauna pe cale extrafaringiană, poarta de intrare fiind constituită adesea de : infecţii cutanate preexistente, plăgi operatorii supurate, plăgi postoperatorii în sfera otorinolaringologică. Manifestările clinice se datorează toxinei eritrogene produsă de stafilococul hemolitic coagulazopozitiv, care diseminează în organism, pe cale hematogenă.

Evoluţia şi prognosticul sînt bune, de cînd arsenalul terapeutic medical s-a îmbogăţit cu familia penicilinelor semisintetice, antistafilococice.

Tratament. Utilizarea antibioticelor antistafilococice din grupa penicilinelor semisintetice este singura măsură terapeutică eficientă, cu rezultate favorabile în marea majoritate a cazurilor.

Dintre acestea se recomandă :

Oxacilină în doză de 50—100 mg/kilocorp/zi, repartizată în 4 prize, pe cale orală, la copiii cu greutate sub 40 kg ; la copiii cu greutate peste 40 kg se vor administra cîte 2 capsule (500 mg) la 4 sau 6 ore, pe cale orală, timp de 5—7 zile.

Meticilină (Staphcilin, Celbenin, Penistaph) în doză de 125 mg/kilocorp/zi, repartizată în 4 prize la 6 ore, pe cale parenterală (i.m.).

Bibliografie

1. FANCONI G., WALLGREN A. (sub redacţia) — Manual de pediatrie, ed. a VII-a (traducere), Ed. medicală, Bucureşti, 1965, p. 449.

2. BERTRAND J. L., RACLE B., WOEHRLE R., DIKOV I., BERTOVE A. — *Presse méd.*, 1970, 51, 2 284.

3. LARRÈGUE M., BRESSIEUX M. — *Bordeaux Médical*, 1978, 11, 1, 63.

Heerfordt

Sindromul descris în anul 1909 de către Ch. F. Heerfordt reprezintă asocierea constantă a unei triade simptomatice compusă din : tumefacţia parotidelor + hiperplazia glandelor lacrimale şi salivare + pareză facială. Această triadă simptomatică se întîlneşte la aproximativ 2% din copiii sub 16 ani, prezentînd boala Besnier-Boeck-Schaumann. Acelaşi sindrom clinic apare în literatură şi sub diferite alte denumiri : *„sindrom Heerfordt-Mylius“, „febra uveoparotidiană“, „uveoparotidită“, „uveomeningită“*, şi *„neurouveoparotidită“*.

Simptomatologie.

— subfebrilitate ;

— tumefacţia bilaterală, nedureroasă a glandelor parotide, ca primă manifestare clinică specifică, după care apare hiperplazia glandelor sublinguale. Aspectul bolnavului prezentînd tumefacţia parotidelor pretează la confuzii cu faza de debut a parotiditei epidemice ;

— pareză facială cu caracter reversibil, instalată totdeauna după apariţia tumefierii parotidelor.

Uneori se mai asociază :

— poliradiculonevrită ;

— leziuni oculare : iridociclită (cel mai frecvent), coroidită sau, foarte rar, nevrită optică ;

— surditate, prin paralizia nervului acusticovestibular ;

— adenopatii laterocervicale, axilare şi inghinale, dureroase la presiune ;

— tulburări neurologice, traducînd o meningoencefalită : agitaţie sau somnolenţă ; convulsii ; fotofobie ; cefalee ; vărsături.

Examenele biochimice sînt în general negative (chiar şi LCR-ul este cvasinormal) iar din punct de vedere hematologic, singura modificare constantă este eozinofilia moderată.

Examenul anatomopatologic al glandelor parotide, submaxilare şi lacrimale evidenţiază modificări proliferativ-tumorale ale structurii glandulare (formate din ţesut adenomatos şi mixomatos), cu aspect benign.

Rareori, în glandele parotide se poate surprinde chiar momentul degenerării maligne glandulare, cu aspect şi structură sarcomatoasă. Existenţa sarcomului parotidian poate simula, din punct de vedere clinic, o parotidită epidemică şi numai examenul histopatologic este capabil să precizeze natura leziunii ţesutului glandular.

Etiologia nu este cunoscută.

Evoluţia şi prognosticul sînt dictate în general, de prognosticul bolii de bază (maladia Besnier-Boeck-Schaumann) în cadrul căreia apare sindromul şi este bun în circa 90% din cazuri ; în restul de 10% există tendinţă la cronicizare.

Tratament. Administrarea de hormoni corticosteroizi (supercortil, prednison, superprednol) sau de ACTH face să regreseze rapid formaţiunile tumorale ale glandelor afectate de procesul patologic. Acest tratament se recomandă a fi administrat numai în cazurile în care dezvoltarea procesului tumoral poate exercita fenomene compresive asupra formaţiunilor anatomice învecinate. În restul cazurilor se recomandă medicaţia analgetic-antipiretică uzuală (aminofenazonă ; fenilbutazonă).

Bibliografie

1. HEERFORDT CH. F. — *Arch. Ophth.*, 1909, 70, 254.
2. FANCONI G., WALLGREN A. (sub redacţia) — Manual de pediatrie, ed. a VII-a (traducere), Ed. medicală, Bucureşti, 1965, p. 552, 822, 945.
3. LEIBER B., OLBRICH G. — Die klinischen Syndrome, Band I, Ed. Urban şi Schwarzenberg, München-Berlin-Viena, 1966, p. 320.

Hippel — Lindau

Sindromul descris în anul 1926 şi cunoscut în forma sa completă de astăzi, de către H. Hippel şi A. Lindau se caracterizează clinic prin prezenţa de angioame neurooculocutanate. Descrieri parţiale privind anomaliile din acest sindrom au fost făcute cu mult înaintea celor doi autori de către Panas și Remy (1879), Fuchs (1882), Galenzowski (1886) și Diazlowski (1900). În literatura medicală, sindromul care poartă de cele mai multe ori numele de *„sindrom Hippel-Lindau“*, apare și sub diverse alte denumiri : *„sindrom Hippel-Czermak“*, *„angioreticulom Roussy-Oberling“*, *„hemangioblastom Cushing“*, *„angiomatoza retinei“*, *„angiomatoză retinocerebeloasă“*, *„angiomatoză cerebroretiniană“*, *„angiofacomatoză retinocerebrală“* sau *„boala Hippel-Lindau“*.

Simptomatologie.

Tulburări oculare. Hemangioblastom retinian, localizat mai des în regiunea periferică a retinei. Este unic sau multiplu, uni- sau bilateral și constituie semnul precoce al bolii, chiar la copilul mic.

El poate constitui sediul unei degenerescențe chistice sau a unei remanieri celulare, cu încărcare lipidică ; se poate dezvolta și o proliferare nevroglică la locul de contact cu retina și, în consecință, poate duce la dezlipire de retină.

Simptomele angiomului retinian sînt discrete și nespecifice :

— luminozitate intermitentă ;

— fosfene ;

— diminuarea acuității vizuale sau amputarea cîmpului vizual ;

— xantopsie.

De cele mai multe ori însă, hemangioblastomul retinian este descoperit cu ocazia apariției unor complicații oculare severe : glaucom ; cataractă ; dezlipire de retină (complicație întîlnită în 30—50% din cazuri).

Tulburări neurologice datorate prezenței hemangioblastoamelor, la diverse niveluri ale SNC. Hemangioblastomul cerebelos este sediul de elecție în majoritatea cazurilor și se traduce clinic prin :

— semne de hipertensiune intracraniană (cefalee, predominant posterioară, care duce cu timpul la rigiditate cervicală ca măsură antalgică, „de apărare“, pe care și-o impune bolnavul) ;

— convulsii tonice ;

— stare confuzivă.

Rareori se asociază și hemoragie meningee sau paralizie de oculomotor comun.

Hemangioblastomatoza trunchiului cerebral cu localizare în bulb, în planșeul ventriculului al IV-lea, în protuberanță. Indiferent de localizarea anatomică, se însoțește de tulburări vestibulare și bulbare, dar simptomatologia ei devine evidentă numai la vîrsta adultă și la un interval mare de timp de la apariția tulburărilor retiniene.

Hemangioblastoame rahidiene. Mai rare decît cele ale fosei posterioare, ele sînt și mai ușor de diagnosticat cu ajutorul angiografiei medulare.

După localizarea de elecție se deosebesc :

1. Forme intramedulare, localizate cel mai frecvent la nivelul măduvei cervicale C_3—D_1 și dorsolombare D_7—L_1, mai ales pe fața dorsală a cordoanelor posterioare. Acțiunea lor compresivă asupra măduvei nu are o exprimare clinică severă și nici caracteristică ; numai în cazul necrozei și hemoragiei hemangiomului, simptomatologia devine evidentă și mai ales severă.

2. Forma radiculară, cu sediul variabil, afectînd una sau mai multe rădăcini nervoase.

3. Forma extramedulară, întîlnită excepțional, se dezvoltă în spațiul epidural, cu prelungiri transversale ; clinic realizează tot un tablou de compresiune medulară lentă.

Hemangioblastoame supratentoriale. Sînt extrem de rare iar simptomatologia îmbrăcată este cea a unui proces expansiv intracranian.

Tulburări cutanate : hemangioame cutanate, sub forma unor nevi teleangiectatici (pete roşii, neproeminente, datorate ectaziilor capilare) ce apar pe tegumentele toracelui, abdomenului, membrelor, feţei şi — excepţional — şi pe mucoase.

Tulburări viscerale, adesea latente, descoperite, de cele mai multe ori, la necropsie :

— renale : albuminurie ; hematurie ; rinichi mari palpabili ; polichistoză renală ; duplicitate renală ; hipernefroni ; angiom sau papilom renal etc. ;

— pancreatice : dureri epigastrice; tulburări glicoregulatorii ; chisturi pancreatice unice sau multiple ;

— hepatice : chisturi ; adenoame ; cavernoame ;

— genitale : tumori ale epididimului.

Din punct de vedere clinic, în afara formei complete descrise mai sus, sindromul Hippel-Lindau se mai poate prezenta şi sub alte două aspecte :

a) Forme monosimptomatice, în care diagnosticul clinic este dificil şi se stabileşte de obicei la examenul necroptic.

b) Forme disociate. Apare, în mod disociat, hemangiomatoza retiniană sau o tulburare cerebeloasă, după cîţiva ani de evoluţie, la un copil care prezenta o anomalie retiniană izolată sau o tulburare de echilibru, fără o cauză evidentă la acea dată.

Examenul fundului de ochi prezintă modificări caracteristice, permiţînd recunoaşterea leziunilor, în cele patru faze evolutive :

1. faza de dilataţie vasculară şi de formare angiomatoasă ;

2. apariţia de hemoragii şi exsudat ;

3. exsudare masivă şi decolare retiniană ;

4. apariţia glaucomului secundar.

Fluroscopia evidenţiază foarte precoce procesul de transsudare intraoculară, semn suficient pentru a permite stabilirea diagnosticului înaintea examenului oftalmoscopic.

Retinografia indică existenţa unei hipertensiuni intracraniene.

Examenele radiologice simple sau cu substanţă de contrast pot indica existenţa procesului hemangiomatos, precum şi topografia sa.

Mielografia lipoidică poate evidenţia angioamele rahidiene iar mielografia gazoasă poate arăta existenţa şi locul unui obstacol în difuziunea gazoasă, precum şi eventuala hipertrofie medulară.

Angiografia medulară poate indica locul şi întinderea procesului angiomatos tumoral, prin opacifierea acestuia.

Gammagrafia indică locul în care se fixează substanţa radioactivă, ca loc al existenţei procesului patologic.

Examenul hematologic indică în circa 20% din cazuri poliglobulie (la valori de peste 6 milioane hematii/mm^3). După excizia tumorii angiomatoase, poliglobulia dispare dar reapare în caz de recidivă.

Examenul anatomopatologic. Leziunile caracteristice, evidente macroscopic, constau în ectazii capilare importante, care afectează o anumită zonă (angiomatoză cerebrală, retiniană, cutanată).

Hemangioblastoamele se pot prezenta sub 4 forme macroscopice :

1. Chisturi simple, conţinînd un lichid clar sau xantocromic.

2. Angioreticulom macrochistic, sub forma unui chist de talie variabilă, adesea voluminos, plin cu un lichid citrin. Nu are pereţi proprii, fiind delimitat de substanţa cerebeloasă.

3. Hemangioblastoame solide, foarte bogat vascularizate, sferice, mici sau de mărime considerabilă, fără capsulă şi pereţi proprii, rolul pereţilor fiind şi aici îndeplinit tot de ţesutul cerebelos.

4. Hemangioblastoame **solide** microchistice, identice cu cele de mai sus, conţinînd în plus numeroase cavităţi chistice.

Microscopic, hemangioblastoamele apar constituite dintr-o reţea capilară foarte bogată şi din ţesut intercapilar, compus din celule mari cu citoplasmă clară, cu nuclei sferici, foarte bogate în lipide, dispuse în travee neregulate, pe o reţea de reticulină.

Etiopatogenic. Apariţia angiomatozei, localizată la niveluri atît de diferite, se datorează probabil unei anomalii în dezvoltarea intrauterină a fătului, în cea de a 4-a şi a 5-a lună de concepţie. Sînt autori care nu admit această ipoteză patogenică, încadrînd sindromul Hippel-Lindau, din punct de vedere al etiopatogeniei, în rîndul factomatozelor ; unul din argumente în favoarea acestei teorii, constă în existenţa mecanismului de transmitere genetică a anomaliei, după modul dominant.

Existenţa ectaziilor capilare cerebeloase, retiniene şi cutanate, ca expresie a unor anomalii vasculare, se datorează lipsei congenitale de rezistenţă a pereţilor vasculari. Sindromul Hippel-Lindau este întîlnit cu deosebire la copilul mare şi la adultul tînăr şi numai rareori la persoanele în vîrstă. Debutul bolii se situează rar înaintea vîrstei de 15 ani (15%) şi cu cea mai mare frecvenţă între 15 şi 30 de ani (30%).

Transmiterea bolii se face după modul autosomal dominant cu expresivitate variabilă în sînul aceleiaşi familii. Incidenţa sindromului s-ar cifra la 1/13 000 de naşteri.

S-au descris numeroase cazuri familiale, genopatia fiind datorată existenţei unei gene cu caracter pleiotrop. Cazurile sporadice s-ar putea datora unei mutaţii genetice spontane.

Poliglobulia pe care o prezintă cei mai mulţi bolnavi s-ar datora, probabil, unei substanţe eritropoietice, sintetizată de ţesutul angiomatos.

Evoluţie şi prognostic. În general evoluţia este bună, datorită benignităţii tumorii vasculare. Procesul angiomatos fie că este localizat la nivelul SNC, fie la nivelul tegumentelor, nu prezintă tendinţa la extindere, în afară de mărirea lui prin creşterea organismului în general. Numai angiomatoza retiniană poate evolua uneori foarte sever, întunecînd prognosticul, prin apariţia dezlipirii de retină.

Tratament. Ca şi în cazul altor angiomatoze difuze nu există un tratament de fond al bolii de bază. În cazul decolării retiniene, intervenţia operativă se impune chiar din primele momente, pentru a nu se compromite vederea. În unele cazuri s-a intervenit chirurgical şi s-au extirpat hemangioblastoamele, care se situau în zone uşor abordabile chirurgical, dar recidivele au fost foarte frecvente.

Bibliografie

1. LINDAU A. — *Acta path. microbiol. scand.*, 1926, 1, 128.
2. CRISTOFERSON A. — *J. Amer. Med. Ass.*, 1961, 178, 280.
3. ESCOUROLLE P., POIRIER J. — *Rev. Prat. (Paris)*, 1970, 20, 28, 4 439.
4. SPENCE A. M., RUBINSTEIN L. J. — *Cancer*, 1975, 35, 326.
5. AUDEBERT M., GRUMBACH I., FRISON B., DIEVAL M., RISBOURG B., PINSSAN CH. — *Méd. Infant.*, 1977, 84, 3, 285.

Hoigné

Sindromul descris de R. Hoigné în 1962, cuprinde ansamblul manifestărilor clinice apărute ca o consecinţă a unei embolii venoase cu benzatinpenicilină, de cauză iatrogenă.

Simptomatologie. În ansamblu, simptomatologia este generală, reacţia locală putînd trece neobservată ; modificările clinice apar brusc şi sînt de intensitate mare, interesînd mai multe aparate şi organe. Cele mai severe, care determină de altfel şi evoluţia gravă a sindromului, sînt manifestările neurologice.

Într-un interval scurt, de la cîteva secunde pînă la cîteva minute de la administrarea unei injecţii i.m. cu benzatinpenicilină, bolnavul prezintă:

— dispnee severă, care se accentuează progresiv ;

— tahicardie (ridicarea rapidă a alurii ventriculare la 140—160 bătăi/minut) ;

— senzaţie de opresiune toracică ;

— tulburări acustice : hiperacuzie ; vîjîieli auriculare uni- sau bilaterale ;

— tulburări neuropsihice : anxietate, mergînd pînă la senzaţia de moarte iminentă ; hiperexcitabilitate psihomotorie ; pierderea tranzitorie a cunoştinţei ; uneori comă profundă şi moarte ;

— tulburări oculare : scăderea acuităţii vizuale ; vedere colorată, diplopie ;

— tulburări gustative : alterarea gustului ; diminuarea lui.

Acest tablou dramatic poate să dispară în cîteva minute, lăsînd pentru o perioadă de cîteva ore discretă anxietate şi tulburări senzoriale pasagere.

În afara manifestărilor clinice caracteristice pentru acest sindrom, tabloul clinic poate îmbrăca şi un caracter frust, atît în ceea ce priveşte modalitatea de debut cît şi a evoluţiei ; în aceste cazuri, bolnavul prezintă doar o uşoară stare de agitaţie, parestezii, tulburări gustative şi oculare, minore ca intensitate şi de foarte scurtă durată.

La bolnavii cărora li se administrează în mod repetat un astfel de medicament, se pot întîlni uneori manifestări prodromale — ameţeli, palpitaţii, greţuri, vărsături, tahicardie, parestezii — fie una din acestea, fie mai multe asociate, manifestări care anunţă apariţia accidentului dramatic major, sindromul Hoigné.

Explorările biochimice, radiologice şi electrodiagnostice nu evidenţiază modificări importante şi caracteristice ale unui organ sau aparat.

Anatomie patologică. Macroscopic, aspectul plămînului nu pare modificat. Examenele microscopice evidenţiază cristale de benzatinpenicilină în secţiunile pulmonare obţinute de la bolnavii decedaţi în urma acestui accident.

Deşi se presupunea că depunerea cristalelor de benzatinpenicilină s-ar face atît în plămîni cît şi în creier, această ipoteză nu a fost confirmată prin puţinele examene anatomohistopatologice efectuate.

Etiopatogenie. Benzatinpenicilina (Moldamin, Extencilin, Bicilin), atunci cînd pătrunde într-o venă (determinînd diseminarea cristalelor sale pe cale venoasă în plămîni), constituie cauza apariţiei acestui sindrom, a cărui gravitate este deosebită. Se apreciază (Steigmann, citat de 2) că frecvenţa accidentelor nealergice la benzatinpenicilină, în care se încadrează şi acest sindrom, este de 3,9% din numărul bolnavilor trataţi iar formele letale, de 1 deces la

3 milioane doze benzatinpenicilină administrate.

Instalarea bruscă, gravitatea și severitatea deosebită a manifestărilor clinice se datorează unei embolii venoase, produsă prin pătrunderea accidentală în venele regiunii respective a benzatinpenicilinei, injectată intramuscular și diseminării cristalelor acesteia pe cale venoasă în plămîni (și poate și în circulația cerebrală).

Pătrunderea accidentală a anumitor substanțe medicamentoase în circulația sanguină, fie intraarterial, fie intravenos, poate declanșa ischemie reflexă locală, la distanță sau chiar generalizarea spasmului vascular. La locul de injectare în vas, excitarea fibrelor nervoase constituite într-o rețea (plexuri) în endarteră, creează o zonă neurogenă cu o reactivitate crescută, declanșînd reacții în lanț de reflexe vasovazale locale sau la distanță și chiar un reflex vasovazal generalizat, răspunzător de întreaga simptomatologie a bolnavului. Intensitatea reacției vasoconstrictive îmbracă însă aspecte și grade diferite de la caz la caz ; reactivitatea individuală în aceste cazuri este determinată de : intensitatea factorului agresor, starea preexistentă a pereților vasculari și reactivitatea sistemului nervos al bolnavului.

Astfel, declanșarea reflexului vasovazal generalizat, apărut la un bolnav cu o cardiopatie compensată, poate evolua fatal prin instalarea vasoconstricției în mica circulație, asociată cu vasoconstricția coronarelor. Pe un cord cu o capacitate funcțională mult diminuată, apariția acestor tulburări determină instalarea bruscă a decompensării cardiace, cu evoluție de cele mai multe ori fatală.

Ceea ce s-a reușit să se stabilească în explicarea patogeniei acestui sindrom este faptul că în apariția și evoluția reacțiilor brutale vasculare, un rol important este deținut de mărimea cristalelor de benzatinpenicilină ; astfel, cu cît cristalele pătrunse în circulație sînt mai mari de 20 milimicroni, cu atît crește posibilitatea apariției acestui accident. Acest fapt este deosebit de important astăzi, cînd majoritatea preparatelor de benzatinpenicilină au cristale de mărimi variabile, dar totdeauna mai mari de 30—40 microni. Este sigur că acest tip de accident nu are la bază un mecanism alergic, lipsind pe de o parte manifestările cutanate alergice, pe de altă parte starea de șoc.

Evoluție și prognostic. Din analiza datelor etiopatogenice actuale rezultă și posibilitățile diferite de evoluție a sindromului Hoigné. Deși acest accident iatrogen este în general sever, numeroase cazuri au evoluat favorabil, cu sau fără o terapeutică adecvată. Evoluția letală în unele cazuri, atît la copii cît și la adulți, a fost determinată de insuficiența cardiacă acută, instalată fie la bolnavi cu diferite valvulopatii, fie la cei cu suferințe cardiace la limita compensării. Evoluția poate fi severă și în cazurile în care preparatele de benzatinpenicilină se administrează în mod frecvent, deoarece în acest mod intră în discuție „efectul de sumație“ al medicamentului și crearea unei zone reflexogene la locul injectării substanței, atunci cînd se folosește în mod repetat același loc de administrare.

Profilaxie. Folosirea pe scară largă a preparatelor de benzatinpenicilină, mai ales în terapeutica infantilă, impune o serie de precauții în administrarea lor, pentru a preîntîmpina apariția accidentelor atît de severe. În acest scop se recomandă : respectarea tehnicii corecte a injecțiilor intramusculare (dar nu numai a acestora) prin alegerea unei regiuni fără o vascularizaţie prea bogată ; schimbarea frecventă a locului de injecţie ; evitarea unor manevre brutale (introducerea sub presiune mare a medicamentului ; injectarea rapidă ; masaj local după injecţie) ; obligaţia aspiraţiei de control înainte de a introduce medicamentul în muşchi ; supravegherea bolnavilor cărora li s-a administrat benzatinpenicilina, pe timp de 15—30 de minute.

Precauţii legate de folosirea în terapeutică a benzatinpenicilinei :

— în prevenirea recidivelor reumatice la bolnavii cu valvulopatii grave, la cei cu insuficienţă cardiacă sau pe cale de decompensare, se recomandă înlocuirea benzatinpenicilinei cu penicilina orală (penicilina V, peniciline semisintetice) sau eritromicină ;

— se contraindică utilizarea benzatinpenicilinei în stările alergice medicamentoase (mai ales prin sensibilizare la penicilină) ;

— se va evita administrarea benzatinpenicilinei la copiii sub 3 ani, pentru a preveni accidentele de tip loco-regional.

Întrucît majoritatea accidentelor survin, mai ales după administrarea preparatelor de benzatinpenicilină în care cristalele depăşesc 40—80 milimicroni, se recomandă modificarea tehnologiei de fabricaţie, aşa încît să nu se pună la îndemîna medicului decît preparate cu cristalele de dimensiuni sub 20 milimicroni, dimensiuni suficient de reduse pentru a preîntîmpina sau a reduce considerabil numărul accidentelor.

Tratament. Măsurile profilactice îl pot scuti pe medic de a se afla în faţa unui bolnav ce prezintă o stare clinică foarte gravă şi a cărei evoluţie poate fi uneori hotărîtă de precocitatea diagnosticului şi a instituirii tratamentului.

O dată instalat, sindromul Hoigné necesită o terapie simptomatică şi patogenică de urgenţă, în acest sens recomandîndu-se :

— hemisuccinat de hidrocortizon, în doze mari (în funcţie de gravitatea cazului şi de vîrstă), variind între 50—100 mg/zi, în perfuzie lentă sau în administrare intravenoasă repetată, pînă la ameliorarea clinică ;

— administrarea i.v. a unui preparat de teofilină (Miofilin) ;

— calciu (gluconic, clorat) ;

— sedative ;

— vasodilatatoare, preferabil papaverină în doză de 0,0025 g/kilocorp/zi, s.c., i.m. sau chiar i.v. (foarte lent, în soluţie glucozată izotonică).

În cazul instalării stopului cardiac se recomandă :

— masaj cardiac extern ;

— respiraţie asistată (procedee mecanice) ;

— respiraţie artificială (procedeu „gură la gură").

Dacă s-au declanşat şi accidente locale, la tratamentul de mai sus se adaugă :

— infiltraţii locale cu 20—40 ml soluţie xilină în concentraţie de 1—$2^{0}/_{0}$, asociate cu administrarea i.v. a unei cantităţi de 10 ml de xilină, în aceeaşi concentraţie ;

— vitamină PP 60—100 mg i.m. sau i.v., foarte lent ;

— băi calde locale şi pansamente umede locale cu apă sau soluţie de rivanol 1‰.

Dacă cu tot acest tratament tulburările nu cedează, după aproximativ o oră se va aplica blocajul simpaticului sau, în cazuri deosebit de severe, chiar rahianestezie.

Bibliografie

1. HOIGNÉ R. — *Acta med. scand.*, 1962, 171, 201.
2. MINCULESCU M., ONOFREI T., WEISSELBERG M., FORRO A. — *Viaţa med.*, 1971, 17, 801.
3. * * * — Editorial, *Viaţa med.*, 1971, 17, 770.

Holtenmüller — Wiedermann

Sindromul descris în anul 1960 de către K. Holtenmüller și R. H. Wiedermann reprezintă o formă de condrodistrofie caracterizată prin asocierea dismorfiei craniofaciale *„craniu în treflă“*, hidrocefalie internă congenitală, cu numeroase alte anomalii somatice.

Simptomatologie.

Anomalii craniofaciale :

— craniu în formă de trifoi („treflă“), cu aspect de buclă înaltă a boltei craniene și a regiunilor temporale ;

— hidrocefalie importantă, totdeauna congenitală, cu circulație epicraniană evidentă ; fontanelele sînt larg deschise, în tensiune și cu suturi dehiscente ;

— lacune în oasele temporale ;

— prognatismul mandibulei ;

— fisură labială sau labiopalatină;

— nas în „cioc de pasăre“ ;

— oculare : protruzia globilor oculari ; limitarea privirii în sus ; fante palpebrale antimongoloide ; retracția pleoapei superioare și plicatura celei inferioare ; hipertelorism ; exoftalmie ; opacitate corneană ; agenezia uni- sau bilaterală a globilor oculari (excepțională) ; atrofie optică, cu instalarea progresivă a cecității, determinată de anomaliile de structură și formă orbitară ;

— auriculare : implantare joasă a urechilor ; atrezia conductului auditiv extern.

Anomalii ale extremităților :

— micromelie ; atît membrele superioare cît și cele inferioare sînt scurte și gracile ;

— sindactilie ; arahnodactilie ;

— picior *varus equin.*

Anomalii diverse, asociate inconstant :

— cardiovasculare: hipoplazia cordului ; defect septal interventricular sau interatrial ; hipoplazia arterei pulmonare ;

— malformații ale diafragmului ;

— mameloane supranumerare ;

— hipospadias.

Etiopatogenia nu este precizată. După cei mai mulți autori, sindromul Holtenmüller-Wiedermann ar fi o formă de condrodistrofie, în care anomalia de osificare în teritoriul condrocraniului ar fi răspunzătoare de apariția dismorfismului craniului și feței.

Hidrocefalia ar fi, după unii, determinată de anomaliile de osificare din cadrul condrodistrofiei ; după alții, factorul primitiv ar fi creșterea presiunii intracraniene și, în mod secundar, modificările osoase craniene.

După alți autori, afecțiunea ar fi de fapt o embriopatie, apărută sub influența unor noxe posibile (hipoxie, droguri, factori virotici) ce survin în primele 3 luni de gestație.

Anomalia nu pare să se transmită ereditar, deși s-au descris cazuri rare, cu transmitere autosomal recesivă.

Evoluție și prognostic. Manifestările clinice evoluează progresiv, determinînd un prognostic sumbru ; decesul survine de obicei în primul an de viață.

Tratamentul este inoperant. Cu rezultate paleatorii se poate încerca șuntarea căilor de circulație a LCR în exces, prin tehnicile neurochirurgicale clasic descrise.

Bibliografie

1. HOLTENMÜLLER K., WIEDERMANN H. R. — *Med. Mschr.*, 1960, 14, 439.
2. RAVAULT P. M. — Syndromes en ophtalmologie, Guide-Dictonnaire, Ed. Doin-Doren, Paris, 1970, 178.
3. GEORMĂNEANU M. — *Viaţa med.*, 1973, 20, 13, 597.
4. RODRIGUEZ J. — *Arch. franç. Péd.*, 1973, 2, 206.
5. BURDEA M., LEU GH. E., NEGRESCU D. — *Pediatria (Buc.)*, 1976, 25, 2, 175.

Holt — Oram

Sindromul descris în anul 1960 de către M. Holt şi S. Oram reprezintă asocierea constantă a unor anomalii congenitale cardiace şi scheletice. Aceeaşi asociaţie de simptome apare în literatură şi sub alte denumiri : *„displazia atriodigitală McKusick“* şi *„sindrom atriodigital familial“*.

Simptomatologie.

Anomaliile cardiace sînt prezente de la naştere, sub forma unor anomalii de conducere, manifestate clinic ca aritmii, defecte septale interatriale sau intraventriculare, evidenţiate prin existenţa unor sufluri cardiace sau a hipertensiunii pulmonare, exprimate clinic prin întărirea zgomotului al II-lea în focarul de auscultaţie al arterei pulmonare.

Tulburările de ritm sînt foarte frecvente (prezente în 18 din cele 21 cazuri cuprinse într-o statistică a lui Poznanski, din anul 1970) şi sînt prezente în familia bolnavului, chiar şi la membrii din a 3-a generaţie. La aceştia din urmă, reprezenta singura manifestare cardiacă a bolii, sub forma unui ritm ectopic supraventricular, intermitent.

Se constată diverse tulburări de ritm :

— bradicardie sinuzală ;

— bloc atrioventricular (disociaţie auriculoventriculară izoritmică cu pauze sinuzale) ;

— bloc de ramură dreaptă ;

— extrasistole, prin tulburări de excitabilitate ;

— tahicardie, fibrilaţie sau flutter auricular ;

— tulburări izolate de repolarizare ventriculară.

Aceste tulburări de ritm pledează pentru existenţa unei miocardopatii genetice. În cazul în care tulburările de ritm coexistă cu un defect septal interatrial, acestea trebuie considerate ca o complicaţie a distensiei inimii şi nu ca anomalii genetice.

Cardiopatia congenitală, în forma sa tipică, este reprezentată de o comunicare interatrială, cu caracter familial, întîlnită la mai mulţi membri din familia bolnavului. Mai rar, anomalia cardiacă poate fi o comunicare interventriculară sau transpoziţia marilor vase.

S-au mai descris şi anomalii vasculare : anomalii de număr şi volum ale arterelor coronare sau ale arterei subclaviculare ; persistenţă de canal arterial ; persistenţa venei cave superioare stîngi ; hipoplazia altor artere sau vene de calibru mare.

Anomaliile scheletice, constant întîlnite, sînt localizate cu precădere la extremităţile distale ale membrelor, mergînd pînă la focomelie, şi mai puţin la oasele centurilor scapulare sau pelviene.

La membrele superioare, anomaliile interesează nu numai mîna ci şi antrebraţul, umerii şi chiar şi toracele, cu afectare de obicei bilaterală, dar cu predominanţă pe o parte, aceasta fiind de cele mai multe ori stînga.

Policele poate prezenta numeroase anomalii. Cea caracteristică este trifalangismul său, prin intercalarea unei falange mediane suplimentare, mai mult sau mai puţin dezvoltată, degetul luînd aspectul unui adevărat index (police digitalizat), neopozabil, rotat axial, aşa fel încît unghia se află în acelaşi plan cu unghiile celorlalte degete.

În alte cazuri, policele este, din contră, hipoplazic, mergînd de la un deget minuscul, cu forma păstrată, pînă la existenţa unei minuscule excrescenţe a marginii radiale a mîinii sau excepţional, absenţa completă a policelui.

Şi celelalte degete de la mînă pot prezenta anomalii de formă şi mărime : index dedublat ; sindactilie între index şi police ; brahidactilia indexului ; clinodactilia degetului V ; scurtarea degetului V prin hipoplazia celei de a 2-a falange a sa.

Metacarpul şi carpul pot prezenta modificări de număr, formă şi mărime a oaselor componente, modificarea poziţiei lor faţă de linia axială sau fuziunea lor.

Antebraţul este deseori malformat, prin hipoplazia sau malformaţia radiusului, cubitusului (de obicei mai scurte şi mai subţiri) ; capul radial este malpoziţionat sau hipoplazic, limitînd prin aceasta mişcările în articulaţia cotului.

Alteori, se constată o proeminenţă a epitrohleei sau *cubitus valgus*.

Membrele superioare pot prezenta şi alte anomalii :

— hipoplazia humerusului, atît în lungime cît şi în circumferinţă ;

— rotaţia omoplatului, ceea ce duce la îngustarea umerilor şi aplatizarea regiunii deltoidiene ;

— modificări de formă ale claviculei (mai ales curburi anormale) ;

— oase accesorii ale articulaţiei umerilor.

Toracele prezintă :

— stern mare, mult înclinat înainte ;

— anomalii ale articulaţiilor costovertebrale, cu limitarea mişcărilor articulare ;

— hemivertebre.

Anomaliile musculare sînt întîlnite frecvent în sindromul Holt-Oram ; ele nu sînt severe şi par, la prima vedere, a fi secundare malformaţiilor sistemului osos. Astfel, se constată amiotrofii ale eminenţei tenare, la nivelul muşchilor pectoriali şi supinatori.

În acelaşi timp însă, se pot observa amiotrofii importante şi în unele regiuni în care nu se constată anomalii osoase ; această constatare pledează pentru ipoteza existenţei unor tulburări ereditare primitive ale mezenchimului, care afectează în dezvoltare atît sistemul osos cît şi pe cel muscular.

Modificările dermatoglifelor constituie un element important în diagnosticul sindromului, ele existînd nu numai la bolnavi ci şi la membrii familiilor lor. Anomalia cea mai frecventă, mai ales cînd policele lipseşte, este absenţa triradiusului axial ; cînd policele este „digitalizat“, triradiusul său nu este situat niciodată la baza sa, ca în cazul celorlalte degete, ci numai uşor distal.

În afara acestei modificări, frapează în multe cazuri frecvenţa crescută a vîrtejurilor, la extremităţile degetelor. După unii cercetători, modificările dermatoglifelor nu s-ar constata decît în prezenţa anomaliilor morfologice scheletice evidente ; deci ar fi secundare acestora.

Alte constatări au demonstrat modificări ale dermatoglifelor, în absenţa modificărilor osoase evidente, aceasta pledînd pentru determinarea lor genetică.

Examenele biochimice evidenţiază uneori :

— retenţie azotată (valorile ureii sanguine sînt adesea crescute la peste 0,50 g/litru) ;

— anemie normocromă ;

— hipoplazie medulară (pseudo-Fanconi).

Examenul anatomopatologic al cazurilor decedate a pus în evidenţă unele anomalii scheletice, mai frecvent întîlnite fiind : lipsa policelui sau a osului scafoid ; sindactilii ; modificări de formă ale claviculei şi scapulei.

Cordul prezintă variate anomalii (unice sau asociate) : comunicare interatrială ; transpoziţia vaselor mari ; arteră coronară unică.

Mai rar se întîlnesc comunicări interventriculare (dar cu şunt stînga-dreapta, încît nu produc cianoză) şi coarctaţia aortei.

Etiopatogenie. Etiologia nu este precizată. Se consideră că anomaliile prezente sînt consecinţa unei histodisplazii, ce apare la embrion în săptămîna a 5-a de embriogeneză, moment în care se diferenţiază cordul primitiv şi membrele superioare.

Sindromul Holt-Oram se transmite ereditar, după modul autosomal dominant, cu penetranţă incompletă şi expresivitate variabilă ; este întîlnit mai frecvent la copiii de sex feminin. Cariotipul a fost normal în cele mai multe din cazurile cercetate ; în unele cazuri, însă, s-a constatat o creştere a fragilităţii cromozomiale, favorizînd unele anomalii ale braţului scurt al cromozomilor perechii a 16-a.

Antia (1970) demonstrează, pentru prima dată, caracterul net familial al sindromului, raportînd existenţa a 4 cazuri întîlnite la 3 generaţii ale aceleiaşi familii, în care s-a constatat şi creşterea mortalităţii infantile ; la majoritatea sugarilor decedaţi s-au constatat anomalii scheletice evidente la examenul obiectiv şi este probabil că existau şi anomalii cardiace, dar acestea nu au fost căutate.

Evoluţia şi prognosticul sînt nefavorabile, nu atît datorită anomaliilor în sine, cît infecţiilor supraadăugate, care determină decesul copiilor, de obicei, chiar în cursul primului an de viaţă.

Tratament specific şi eficient nu există. Sfatul genetic, după care posibilitatea apariţiei anomaliei la descendenţii bolnavilor cu sindrom Holt-Oram este crescută, trebuie dat familiei ; părinţii, în cunoştinţă de cauză, sînt în măsură să decidă dacă să aibă sau nu copii.

Bibliografie

1. HOLT M., ORAM S. — *Brit. Heart. J.*, 1960, 2, 236.
2. ZETTERQUIST P. — *Acta paed. scand.*, 1963, 52, 115.
3. MARTIN CL., BADIN P. J., SAN JUAN B., HEHUNSTERE P. J. — *Arch. franç. Péd.*, 1970, 8, 865.
4. PHILIPPE N. — *Méd. infant.*, 1972, 3, 265.
5. PERNOT C. J., HOËFFEL J., WORMS A. M., GILGENKRANTZ S., VIDAILHET M., FORTIER G. — *Méd. infant.*, 1973, 1, 135.
6. KAUFMAN L., RUMOIN L., McALISTER H., HARTMANN F. — *Amer. J. Dis. Child.*, 1974, 127, 1, 21.

Ivemark

În anul 1955, I. B. Ivemark descrie un sindrom teratologic, caracterizat prin ansamblul malformativ : agenezie splenică + cardiopatii multiple + heterotaxie toracoabdominală complexă. Sindromul este cunoscut şi sub denumirile : *„sindromul teratologic de simetrie viscerală“, „sindromul absenţei congenitale a splinei, cu defecte în dezvoltarea inimii“* şi *„asplenie“*.

Simptomatologie.

Anomalii splenice prin absenţă, malpoziţie sau prin malformaţie :

— absenţa congenitală a splinei (asplenie) ;

— micropolisplenie (spline numeroase, mici, de consistenţă şi formă apropiată de splina normală) ;

— splină polilobată, hipoplazică ;

— splină ectopică.

Pînă nu de mult, asplenia era considerată o manifestare clinică obligatorie a sindromului Ivemark. În ultimul timp s-a dovedit că în numeroase cazuri, asplenia este înlocuită cu una din anomaliile splenice amintite mai sus.

Anomaliile cardiovasculare, multiple şi în combinaţii variate, sînt consecinţa unor defecte în dezvoltarea inimii şi a vaselor mari. Dintre acestea, mai frecvent întîlnite sînt :

— anomalii de poziţie a cordului : dextrocardie ; dextrorotaţie ;

— anomalii de închidere a pereţilor intercavitari : defecte septale interatriale sau interventriculare ;

— anomalii de mărime a cavităţilor inimii : atriu sau ventricul mic ;

— anomalii de formă şi structură a inimii : cord bi- sau trilobulat ;

— anomalii ale marilor vase de la baza inimii : trunchi arterial comun; stenoza, obliterarea sau atrezia arterei pulmonare ; transpoziţia marilor vase ; persistenţa canalului arterial ;

— anomalii ale întoarcerii venoase pulmonare : agenezia, hipoplazia sau stenoza vaselor pulmonare ; vene pulmonare deschise în atriul drept, direct sau prin intermediul venei cave superioare ; vena cavă inferioară deschisă în atriul stîng.

Cele mai multe anomalii cardiovasculare se manifestă de la naştere sau cel mai tîrziu din primele luni de viaţă, sub forma cianozei precoce, progresive şi a colapsului ; rareori, cianoza lipseşte. Deseori, instalarea colapsului cardiovascular sever poate determina rapid moartea copilului.

Heterotaxie toracoabdominală, totală sau parţială, cu sau fără alte malformaţii viscerale. Bolnavii prezintă inversiunea totală *(situs inversus)* sau parţială a viscerelor (numai dextrocardie sau numai inversiunea ficatului). Se constată la bolnavi tendinţa marcată la simetrizare viscerală, manifestată prin :

— ficat situat median ; stomac şi duoden situat de partea dreaptă a liniei mediane ;

— plămîni cu lobi simetrici ;

— plămîn unic, median ;

— sigmoid mobil, responsabil de frecvente ocluzii intestinale.

Electrocardiograma poate indica devierea, de obicei la dreapta (dextrocardie) şi numai rareori la stînga, a axului QRS ; celelalte modificări ale traseelor bioelectrice sînt nesemnificative pentru acest sindrom.

Radiografiile toracice şi abdominale pot evidenţia existenţa dextrocardiei, a modificărilor de formă a inimii, precum şi posibila inversiune a viscerelor abdominale (mai ales situarea mediană a ficatului).

Examenul hematologic furnizează rezultate importante, unele din ele chiar semnificative pentru sindromul Ivemark :

— anemie moderată hipocromă ;

— leucocitoză importantă ;

— hiperplachetoză importantă, cu variaţii între 400 000 şi 800 000/mm^3 ; la aceste valori, hiperplachetoza nu antrenează, în general, nici o manifestare clinică. Atunci cînd ele depăşesc însă cifra de 1 000 000/mm^3 pot duce la apariţia de tromboze severe. Hiperplachetoza s-ar explica fie prin lipsa „sitei" splenice de sechestrare şi distrugere a trombocitelor, fie prin suprimarea mecanismului inhibitor al producţiei medulare de trombocite, datorat ageneziei sau hipoplaziei splenice ;

— poliglobulie cu reticulocitoză şi normoblastoză de peste 5% ; anizocitoză ; poikilocitoză şi hematii „în ţintă" ;

— existenţa incluziunilor intraeritrocitare Heinz-Erlich ; cînd acestea sînt prezente în proporţie de peste 10% din numărul total de eritrocite, rezultatul este considerat patognomonic pentru asplenie ;

— existenţa corpusculilor intraeritrocitari Howell-Jolly. Apariţia lor se datorează prezenţei resturilor de cromatină nucleară în hematiile eliberate precoce de către măduva hematogenă în circulaţie şi scăpate de sub acţiunea litică a splinei (prin existenţa aspleniei) asupra eritrocitelor anormale. Faptul că există totuşi cazuri în care modificările hematologice sînt absente sau minore, se datorează probabil existenţei unor resturi splenice, capabile să îndeplinească, cel puţin în parte, funcţia sa eritrolitică.

Etiopatogenia este nelămurită. Se crede că sub acţiunea unor factori teratogeni probabili (toxici, infecţioşi, traumatici) exercitată asupra embrionului uman, între a 31-a şi a 40-a zi de la concepţie, se produc anomalii în dezvoltarea unor aparate şi organe, aflate într-un stadiu de dezvoltare aproximativ asemănător (splină, inimă, vase). Această modalitate patogenică pare să fie răspunzătoare, însă numai de o parte din cazurile de sindrom Ivemark.

Existenţa unor cazuri cu caracter familial a permis avansarea ipotezei unor cauze genetice, pentru un număr restrîns de cazuri.

În alte cazuri, apariţia acestui sindrom rămîne total enigmatică.

Cercetările genetice în studierea structurii cromozomogramei nu au indicat, în nici unul din cazuri, **aberaţii** cromozomale. Numărul cazurilor descrise este destul de mare ; numai în primii 12 ani de la prima descriere s-au publicat 220 de cazuri, iar de atunci şi pînă în prezent, numărul lor a depăşit cu mult 300 de cazuri.

Evoluţia şi prognosticul sînt foarte grave. Decesul copiilor survine de obicei în primele 3 luni de viaţă, prin infecţii intercurente ; rar copiii depăşesc vîrsta de 4 luni şi excepţional 1 an, decesul la aceste vîrste survenind prin anomaliile cardiace severe, trombozele multiple sau infecţiile severe, recidivante (meningite purulente, septicemii, endocardite, bronhopneumonii).

Tratament. Nu există un tratament etiologic. Tratamentul simptomatic este indicat pentru a combate fenomenele de insuficienţă cardiacă şi cardiorespiratorie acută, precum şi pentru a combate infecţiile intercurente, frecvente la aceşti bolnavi. În cazurile care evoluează cu hiperplachetoză severă se recomandă fie heparinoterapie, fie administrarea unor substanţe trombolitice, de tipul hidroxiureei.

Intervenţia chirurgicală pe cord este în general contraindicată, din cauza malformaţiilor cardiace multiple şi grave, precum şi a riscului infecţios postoperator, deosebit de crescut. Se contraindică la bolnavi chiar şi efectuarea investigaţiilor preoperatorii : cateterism cardiac, angiografii etc.

Bibliografie

1. LEIBER B., OLBRICH G. — Die klinischen Syndrome, Band I, Ed. Urban și Schwarzenberg, München-Berlin-Viena, 1966, 369.
2. BARTEL J., IWANOFF S., MOTSCH K. — *Wschr. Kinderheilk.*, 1966, 5, 318.
3. MATIOC R., PAVEL M., ȘERBAN FL. — *Pediatria (Buc.)*, 1968, 2, 147.
4. IONESCU S., STRUHL I. — *Pediatria (Buc.)*, 1971, 5, 441.
5. GOLDIȘ GH., ȚVETCOVA-STANA M., BOIU S., BUCȘA V. — *Pediatria (Buc.)*, 1972, 21, 2, 97.
6. MONNET P. — *Méd. Infant.*, 1972, 3, 203.
7. BRUNELLI L., GRAMPA G., MARRA S. — *Minerva Ped.*, 1975, 27, 12, 692.
8. GEORMĂNEANU M. — Patologie indusă prenatal, Ed. medicală, București, 1978, p. 639.

Jaksch (von) — Hayem — Luzet

Sindromul descris în anul 1889 de către R. Jaksch și G. Hayem, completat în anul 1891 de către C. Luzet, reprezintă asocierea constantă a anemiei feriprive, cu rahitism și splenomegalie. Sindromul este întîlnit frecvent la sugar și foarte rar la copilul mic. Numeroase sinonimii desemnează aceleași anomalii: „*sindrom Jaksch-Luzet*“, „*anemia Jaksch-Hayem*“, „*anemia pseudoleucemică infantilă*“, „*anemia infantilă splenică*“ sau „*anemia cu mielemie a copiilor rahitici*“.

Simptomatologie.

Rahitism sever, evidențiat precoce (de obicei din primele 2—3 luni de viață), manifestat prin: bose frontale; păr friabil, subțire și uscat; fontanele larg deschise; șanț Harrison; mătănii costale; brățări articulare.

Spenomegalie importantă, consistența splenică fiind crescută.

Anemie feriprivă, exprimată clinic, de cele mai multe ori, numai prin paloarea tegumentelor și mucoaselor.

Alte manifestări clinice asociate:

— distrofie, instalată mai ales în cazul alimentației iraționale, prin exces de făinoase;

— infecții supraadăugate (pulmonare, cutanate, otice, urinare) repetate și uneori grave, datorate diminuării rezistenței organismului sugarului.

Examenele hematologice evidențiază modificări importante atît în sîngele periferic, cît și în măduva hematopoietică. În sîngele periferic, bolnavii prezintă:

— anemie hipocromă severă;

— leucocitoză cu neutrofilie;

— sideremie moderat scăzută;

— numeroase elemente tinere, atît din seria albă (mielocite) cît și din cea roșie (eritroblaști);

— trombocite în număr normal sau ușor scăzut.

Mielograma este săracă în celularitate, dar cu seria limfoidă procentual mai crescută decît celelalte serii.

Cercetări izotopice cu ajutorul Cromului^{51} și a Fierului^{59} au arătat:

— diminuarea duratei de viață a hematiilor;

— activitate medulară scăzută;

— eritropoieză hepatosplenică compensatoare.

Etiopatogenie. Etiologia nu este precizată. Din punct de vedere patogenic, se consideră că sindromul Jaksch-Hayem-Luzet se datorează diminuării duratei de viață a hematiilor, asociată cu insuficiența măduvei hematopoietice, apărută probabil în urma nutriției insuficiente sub aspect cantitativ, dar mai ales calitativ ; în aceste condiţii, măduva hematopoietică ar produce hematii distrofice, cu durata de viaţă mult redusă. Administrarea unui regim alimentar bogat (corect şi echilibrat) duce rapid la corectarea defectelor hematiilor (apar hematii normale şi dispar semnele de hemoliză).

Scăderea duratei de viaţă a hematiilor este legată de un factor de hemoliză, de natură corpusculară. Acest fapt s-a dovedit prin transfuzarea hematiilor unui individ sănătos la un copil prezentînd acest sindrom, constatîndu-se că durata de viaţă a hematiilor este normală.

Deoarece durata de viaţă a hematiilor este scăzută iar măduva hematopoietică este insuficientă pentru a împiedica instalarea anemiei, intră în funcţiune neoeritropoieza ectopică compensatoare, cu sediu splenic şi mai puţin hepatic.

Rahitismul apare tot ca o consecinţă a malnutriţiei, la care se mai asociază şi existenţa anemiei. O dată istalat, rahitismul duce la dezvoltarea unei fibroze medulare intense dar reversibilă, responsabilă de hipoplazia medulară progresivă şi de consecinţa acesteia, anemia carenţială.

Evoluţia şi prognosticul sînt în general bune, datorită caracterului reversibil al tuturor manifestărilor clinice şi hematologice.

Tratamentul urmăreşte în primul rînd corectarea sau ameliorarea condiţiilor de mediu şi a alimentaţiei.

Regimul alimentar corect al sugarului (echilibrat şi bogat în principii nutritive şi vitamine) împiedică şi chiar poate să vindece acest sindrom.

Administrarea vitaminei D şi a calciului (în dozele uzuale folosite în tratamentul rahitismului) timp de cîteva luni, determină regresiunea splenomegaliei şi dispariţia mielocitelor din sîngele periferic. Anemia se ameliorează lent, iar semnele clinice de rahitism devin mai puţin evidente.

Administrarea preparatelor de fier este utilă în toate formele clinice iar transfuziile sanguine, numai atunci cînd anemia a devenit severă.

Se recomandă administrare de gammaglobulină standard, în doze de 1 ml din soluţia 16% sau 2 ml din soluţia 10%, repetată la 3 săptămîni, pentru a combate tendinţa la infecţii grave pe care o prezintă aceşti bolnavi.

Bibliografie

1. JAKSCH R. — *Wien. Klin. Wschr.*, 1889, 2, 435.
2. ORSINI A., PERRIMOND H. — *Marseille méd.*, 1967, 5, 454.
3. ORSINI A., BERNARD J. P., PERRIMOND H. — *Pédiatrie (Lyon)*, 1968, 1, 17.
4. CHAPTAL J., JEAN R., NAVARD M., EMBERGER J., RIEN N., REY J., VIGO F., CREINER J. — *Méd. infant.*, 1970, 5, 428.

Jarcho — Levin

S. Jarcho şi P. M. Levin descriu în anul 1938, un sindrom plurimalformativ, în care sînt asociate constant anomalii scheletice cu anomalii craniofaciale.

Cunoscut în literatura medicală sub denumirea de *„sindrom Jarcho-Levin“*, sindromul mai apare şi sub numeroase alte denumiri : *„sindrom vertebrocostal“*, *„sindromul anomaliilor vertebrale bizare“*, *„displazia spondilotoracică“*, *„displazia spondilocostală“*, *„disostoza spondilocostală“*, *„sindrom occipito-facio-vertebro-toraco-abdomino-digital“*. Numărul cazurilor publicate pînă în anul

1978 era de 42, aceasta dovedind incidenţa extrem de scăzută a sindromului în patologie.

Simptomatologie. În 2/3 din cazuri, anomaliile, prezente de la naştere, orientează diagnosticul chiar de la început. Nou-născutul are, de obicei, talia sub 45 cm şi prezintă un sindrom plurimalformativ evident, în care anomaliile scheletului domină tabloul clinic.

Anomalii craniofaciale, care îi conferă un facies particular :

— pareză facială ;

— palatoschizis ;

— gît scurt şi regiunea occipitală a craniului foarte proeminentă.

Anomalii ale scheletului. Anomaliile coloanei vertebrale şi scurtarea toracelui conferă bolnavului aspectul de nanism disarmonic.

Rahisul prezintă malformaţii de-a lungul său, localizate la o singură vertebră sau mai multe, la o regiune sau la alta, rareori chiar în totalitate:

— absenţa parţială a corpurilor vertebrale, prin fuzionarea a două sau mai multe vertebre într-un bloc;

— existenţa a numeroase hemivertebre ;

— spina bifida ;

— cifoză, scolioză sau lordoză, unice sau combinate între ele (cifoscolioză, lordoză cu scolioză) ;

— anomalii ale articulaţiilor costovertebrale.

Toracele este scurt, proeminent, globulos şi inextensibil.

Coastele sînt anormale ca număr şi formă. De obicei colul costal este scurt, limitînd mişcările respiratorii. Între coaste se pot produce sinostoze, realizînd aspectul de torace „în evantai“ sau în formă de „crab“.

Inconstant, se mai pot asocia şi alte anomalii :

— arahno-, compto- sau sindactilie, cu interesarea în special a policelui ;

— abdomen flasc, proeminent, cu hernii abdominale, inghinale, ombilicale ;

— hipoplazia unilaterală a areolei mamare ;

— cardiopatie congenitală ; comunicare interatrială sau interventriculară ;

— anomalii urogenitale : hidronefroză prin stenoză ureterală ; vezică urinară bilobată ; hipospadias.

Examenul radiologic al toracelui scoate în evidenţă un torace scurt, globulos, cu diametrul antero-posterior mult mărit ; anterior, coastele sînt coborîte, ajungînd pînă la linia crestelor iliace. Se mai pot constata, fie aplazia coastelor a II-a şi a III-a, fie fuzionarea „în bloc“ a mai multor coaste, mai ales la baza toracelui, în regiunea posterioară, de obicei bilateral, dar asimetric. Radiografia coloanei vertebrale evidenţiază hemivertebre, sudarea „în bloc“ a mai multor vertebre, scolioze, cifoze sau lordoze exagerate.

Etiopatogenie. Sindromul Jarcho-Levin s-ar datora, după ultimele teorii (Bonainne şi colab., 1978), unei tulburări precoce în viaţa embrionară (survenită de obicei între a 4-a şi a 6-a săptămînă de gestaţie), cu consecinţe directe asupra dezvoltării regiunii notocordale, răspunzătoare la rîndul ei de tulburarea gravă a segmentării rahisului şi de apariţia disostozei costale întinse. Printre noxele incriminate în apariţia tulburărilor embriogenezei sînt incluse infecţiile, intoxicaţiile (în special unii agenţi medicamentoşi), radiaţii ionizante şi tulburări endocrinometabolice ale mamei în timpul sarcinii. Anomalia genetică rezultată sub influenţa uneia din noxele de mai sus se transmite ereditar, în cele mai multe cazuri, după modul autosomal dominant. Consanguinitatea părinţilor pare că joacă un rol important în apariţia anomaliilor la descendenţi (cele mai multe cazuri clinice au fost descrise la cetățenii portoricani, la care s-a constatat un indice foarte crescut de consanguinitate). Faptul că există cazuri cu dismorfii minore la frații și surorile bolnavilor, sugerează posibilitatea existenței și celui de al doilea mod de transmitere, autosomal recesiv. Sînt afectate, în mod cvasiegal, ambele sexe.

Evoluție. Majoritatea bolnavilor care prezintă o formă majoră a bolii, încă de la naștere, mor în primele 2—3 săptămîni de viață, prin insuficiență respiratorie accentuată de bronhopneumopatiile severe supraadăugate. Modificările toracice, vertebrale și uneori și hipoplazia pulmonară, secundar instalată, determină și o insuficiență cardiacă. În cazurile în care anomaliile toraco-vertebrale sînt minore, compatibile cu viața, bolnavii sucombă adesea sub vîrsta de 2 ani prin infecții bronho-pulmonare repetate. După această vîrstă, bolnavii care supraviețuiesc prezintă deficit statural important (nanism disarmonic) și tulburări ale staticii vertebrale (dificultăți la ortostatism, la mers, alergat).

Tratament. Nu există un tratament specific.

Singurele măsuri terapeutice ce pot ameliora uneori evoluția bolii, sînt intervențiile chirurgicale pe cutia toracică; dacă teoretic acestea ar fi indicate, realizarea lor practică este extrem de dificilă, pe de o parte datorită vîrstei mici a bolnavilor, pe de alta, datorită anomaliilor severe, greu de corectat chirurgical.

Bibliografie

1. JARCHO S., LEVIN P. M. — *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 1938, 62, 216.
2. LAVAY N. W., PALMER C. G., MERRIT A. D. — *J. Pediat.*, 1966, 69, 1 121.
3. PÉREZ-COMAS A., GARCIA-CASTRO J. M. — *J. Pediat.*, 1974, 85, 388.
4. MANZIA S., CORTESI M., GRAZIOLI M., BONACINI C. G. — *Miner-Ped.*, 1976, 28, 35, 214.
5. BONAINNE L. J., BONNE B., JOANNARD A., GUÉRAUD L., GUILHOT J., COTTON B., BUTEL J., GILLY R., BOST M. — *Pédiatrie (Lyon)*, 1978, 3, 2, 173.

Jervel — Lange Nielsen

În anul 1957, A. Jervel împreună cu F. Lange Nielsen descriu sindromul caracterizat prin asocierea constantă a surdității congenitale, cu accese sincopale și modificări electrocardiografice caracteristice.

Simptomatologie.

Surditate congenitală totdeauna prezentă; este bilaterală și determină la copilul mic, surdomutitate. Surditatea este de „percepție“, fără a interesa sunetele de joasă frecvență. De cele mai multe ori este severă, dar sînt și cazuri în care există numai o hipoacuzie moderată.

Accese sincopale repetate la intervale neregulate, declanșate în general la efort, emoții, frig sau chiar fără o cauză aparentă; ele durează cîteva secunde, după care dispar brusc. Prima sincopă apare de obicei precoce și survine în prima copilărie. În timpul sincopei, bolnavul prezintă: paloare, anxietate, durere precordială (la copilul mai mare), tahicardie, polipnee, geamăt, hipotonie musculară generalizată, incontinență urinară, cu sau fără pierderea conștiinței și uneori convulsii. Cîteva minute de la dispariția accesului sincopal, bolnavul este obnubilat iar pulsul este slab, pentru ca apoi să revină încet la normal.

Accesele sincopale se pot prezenta sub 3 forme clinice :

a) accese sincopale fără pierderea cunoştinţei ;

b) accese sincopale cu pierderea cunoştinţei ;

c) accese sincopale grave, care pot duce la moarte subită (mai frecventă la copilul mic).

În timp ce primele două forme clinice au caracter brutal, dar efemer, în cea de a treia, evoluţia mortală în timpul accesului nu este rară.

Modificările electrocardiografice sînt caracteristice şi constau în :

— alungirea anormală a intervalului Q—T (ca modificare constantă şi semnificativă) ; în comparaţie cu limita normală a acestui interval (0,31 secunde), valorile întîlnite la bolnavi sînt întotdeauna mult superioare (variază între 0,40 şi 0,55 secunde, la un ritm cardiac de peste 90/minut). Fonocardiograma arată că durata sistolei electrice este totdeauna superioară sistolei mecanice ;

— modificările undei T, în repaus şi mai ales în perioadele de efort : undă negativă, pozitivă sau bifazică într-una sau mai multe derivaţii. Variaţiile undei T diferă de la o zi la alta şi chiar de la o contracţie cardiacă la alta ;

— complexul QRS şi intervalul P—R sînt totdeauna normale ;

— ritmul este de obicei sinuzal, regulat ; rareori se constată disritmii auriculare (ritm nodal) ;

— crize paroxistice, sub forma unor alterări de ritm cardiac, situate undeva între fibrilaţia ventriculară (dar mai puţin anarhice) şi tahicardia ventriculară (mai rapidă însă ca ritm).

În afara formelor clinice complete, sindromul Jervel-Lange Nielsen poate prezenta şi forme minore, incomplete, în care lipsesc fie surditatea (aritmiile familiale Ward-Romano) fie sincopele (Q—T alungit la surdomuţii din aceeaşi fratrie) ; există, uneori, în familiile bolnavilor, cu forme majore de boală, cazuri care prezintă numai alungirea intervalului Q—T, la un examen electrocardiografic sistematic al tuturor membrilor familiei.

Examenele de laborator sînt în general negative. Singurele modificări patologice constau în evidenţierea unei anemii hipocrome moderate şi a hiposideremiei.

Examenul anatomopatologic al SNC pune în evidenţă o importantă degenerescenţă a organelor senzoriale terminale ale aparatului cohlear şi vestibular, precum şi atrofia filetelor nervoase aferente.

Etiopatogenie. Nu s-a emis încă o ipoteză care să explice afectarea concomitentă a urechii şi miocardului. Ipotezele uniciste explică anomalia cardiacă prin hipokaliemie, ca tulburare metabolică congenitală, iar surditatea, printr-o tulburare de irigare a întregului aparat auditiv.

Alungirea intervalului Q—T se datorează unei tulburări de repolarizare miocardică (de etiologie neprecizată), variabilă ca intensitate de la o zi la alta, determinînd modificarea, la fel de variabilă, a intervalului Q—T.

Sincopa cardiacă s-ar explica fie ca un accident de tip Adams-Stokes, fie ca un accident ischemic coronarian. Moartea survenită în cursul acestor sincope s-ar putea datora alungirii indefinite a intervalului Q—T, disociaţiei atrioventriculare complete sau fibrilaţiei ventriculare. Trebuie subliniat că sincopele au tendinţa de a apare la intervale din ce în ce mai mari, pe măsură ce copilul înaintează în vîrstă.

După ipoteza lui Olley, sincopa cardiacă se datorează tulburării controlului adrenergic al metabolismului miocardului, ipoteză ce justifică efectul favorabil al beta blocantelor. Tulburarea cardiacă s-ar datora, în acest caz, unui deficit enzimatic capabil să explice incapacitatea funcțională normală a mediatorilor adrenergici și a funcționării normale a schimburilor ionice la nivelul membranei celulare a celulelor miocardului.

Anemia hipocromă constant întîlnită se datorează tulburării metabolismului fierului și acumulării în exces a protoporfirinei globulare, probabil printr-un defect enzimatic.

Este posibil ca diferitele anomalii ale sindromului să fie rezultatul unui pleiotropism genetic, asociind diverse erori genetice metabolice.

Sindromul Jervel-Lange Nielsen este o anomalie genetică cu caracter familial, afectînd ambele sexe. Repartiția etnică a tarei genetice este particulară. Cele mai multe cazuri s-au descris în populația nordică (de origine celtică) din Norvegia, Finlanda, Scoția, Irlanda, Anglia. El se întîlnește foarte rar, atît la adult cît și la copil ; frecvența la copil este de 0,03 % din numărul de nou-născuți vii, de 1% din totalul cazurilor de surdomutitate congenitală, sau de 1 pînă la 6, la un milion de copii. Transmiterea ereditară se face după modul autosomal recesiv, ca rezultat — probabil — al efectului pleiotropic al unei gene anormale (la homozigoți) cu manifestare clinică completă ; la heterozigoți sindromul se manifestă numai prin alungirea intervalului Q—T. Consanguinitatea părinților pare că joacă un rol important în apariția sindromului la descendenți.

Evoluție și prognostic. Atît evoluția imediată cît și prognosticul îndepărtat, sînt severe. Moartea subită poate surveni în timpul accesului sincopal, cu atît mai mult cu cît, de multe ori, accesul sincopal este interpretat eronat ca un acces epileptic și tratat ca atare, privînd bolnavul de terapia de urgență adecvată. Dacă sincopele nu au dus la moarte subită în primii ani de viață, se pot rări și chiar dispare cu înaintarea în vîrstă (de obicei la vîrsta adultă).

Tratament.

Curativ :

— administrare urgentă (dacă diagnosticul a fost precizat) de digitalină soluție 1‰, în doză de 5—6 picături pe zi, timp de 5 zile pe săptămînă (cu pauză de 2 zile săptămînal, pentru a evita acumularea digitalei în miocard) pe o perioadă de 3—4 săptămîni.

Digitalizarea poate evita decesul în cursul sincopelor, scurtînd și normalizînd intervalul Q—T, spre deosebire de chinidină care îl crește (de aici rezultă contraindicația absolută a chinidinei în accesul sincopal).

Deși utilă în general, digitalizarea cordului poate fi în același timp și dăunătoare, pe de o parte prin aceea că, scurtînd intervalul Q—T, digitala poate prelungi perioada vulnerabilă după sfîrșitul repolarizării, pe de alta, poate declanșa extrasistole și favoriza o aritmie ventriculară. Din aceste considerente s-a introdus, alături de digitală, și un betablocant de tip propranolol, în doză de 30—40 mg/zi, capabil să corecteze, cel puțin în parte, efectele secundare nedorite ale digitalicelor ;

— clorură de potasiu în doză de 0,5 pînă la 1 g/zi, pe cale orală ;

— sedative, tranchilizante (meprobamat, diazepam).

Profilactic :

— controlul electrocardiografic la toți sugarii și copiii mici cu convulsii și stări sincopale. Se va acorda o mare atenție diagnosticului diferențial al accesului sincopal, care pretează la confuzie cu accesul epileptic ; de precocitatea şi corectitudinea diagnosticului poate depinde viaţa bolnavului ;

— accesele sincopale pot fi prevenite prin stimularea electrosistolică dar numai în cazurile în care ritmul cardiac este foarte crescut şi numai printr-o utilizare mai îndelungată.

Bibliografie

1. JERVEL A., LANGE NIELSEN F. — *Amer. Heart J.*, 1957, 54, 59.
2. LAMY M., FREZEL J., FESSARD C., ROY O. — *Arch. franç. Péd.*, 1967, 4, 415.
3. KALLFELZ H. C. — *Dtsch. Med. Wschr.*, 1968, 93, 1 046.
4. FAUCHIER CL., RÉGI M. J., COMBE P. — *Pédiatrie (Lyon)*, 1969, 7, 845.
5. VAN BRUGGEN H. W., SEBUS J., VAN HEYST A. N. — *Amer. Heart J.*, 1969, 78, 81.
6. PERNOT C., HENRY M., DEBUILLE C.— *Méd. infant.*, 1973, 80, 1, 116.

Jeune

Sindromul descris în anul 1954 de M. Jeune, cunoscut şi sub denumirea de *„distrofie toracică asfixiantă“*, *„distrofie osoasă generalizată“* sau de *„policondrodistrofie“*, reprezintă o asociere de anomalii osoase cu caracter distrofic : distrofie toracică, alterări metafizare ale oaselor lungi şi alterări caracteristice ale bazinului.

În anul 1963 N. Neimann descrie primul caz de formă minoră, neasfixică a sindromului, ce permite supravieţuirea bolnavului. În 1968 Herdman şi Langer publică primele cazuri de sindrom Jeune, în varianta în care anomaliile respiratorii erau discrete, în schimb tulburările renale severe dominau tabloul clinic.

Simptomatologie. Manifestările clinice apar chiar de la naştere şi evoluează progresiv. Ele interesează întregul sistem osos, cu excepţia craniului şi coloanei vertebrale.

În funcţie de severitatea simptomelor clinice şi de evoluţie, se descriu astăzi două forme :

1. forma majoră, aşa cum a descris-o Jeune în anul 1954 ;

2. forma minoră, cunoscută şi sub denumirea de „distrofie toracică“.

1. *Forma majoră* (distrofia toracică asfixiantă). Distrofia toracelui este principala anomalie, care de altfel determină şi sfîrşitul letal în cele mai multe cazuri. Toracele bolnavului este îngustat şi scurtat, cu protruzia sternului şi aplatizare laterală iar coastele sînt orizontalizate şi umflate la extremitatea lor anterioară ; modificările de conformaţie toracică determină tulburarea dinamicii respiratorii. Ampliaţiile toracelui sînt minime, iar ventilaţia pulmonară este asigurată numai de diafragm ; respiraţia de tip costal este înlocuită în exclusivitate cu respiraţia de tip abdominal. Deşi distrofia toracică este prezentă de la naştere, ea atrage atenţia numai atunci cînd apar tulburări funcţionale : polipnee ; tiraj (mai evident cînd copilul suge sau ţipă) ; cianoză ; asfixie terminală. Infecţiile bronhopulmonare sînt foarte frecvente şi severe, agravînd şi mai mult fenomenele asfixice şi grăbind decesul, de obicei în primele luni de viaţă.

Claviculele sînt sus situate (de obicei la nivelul C_5 sau C_6) şi adesea răsucite „în ghidon de bicicletă“.

Membrele superioare şi inferioare sînt scurte (micromelice) datorită existenţei unor anomalii epifizometafizare simetrice ale oaselor lungi, mai ales în porțiunea lor proximală. Mîna și piciorul sînt scurte și largi, adesea existînd și polidactilie ; degetele sînt scurte și egale între ele.

Displazia bazinului, evidentă la examenul clinic, este datorată asimetriei lui și se manifestă printr-o ușoară înclinare de o parte sau alta a liniei mediane. Cînd displazia bazinului, evidentă la naștere, dispare de cele mai multe ori după vîrsta de 2 ani (la bolnavii care au supraviețuit pînă la această vîrstă), cînd conformația lui se apropie de aspectul normal.

2. *Forma minoră,* cunoscută și sub denumirea de *„displazie toracică neasfixiantă"*, *„distrofia toracelui, pelvisului și falangelor"* (denumită astfel mai ales în literatura medicală anglo-saxonă), situează în prim plan alte anomalii decît cele toracice, care deși există sînt minore și nu determină fenomenele asfixice atît de caracteristice formei majore. Ventilația pulmonară este normală sau discret perturbată. La unii bolnavi există dificultăți respiratorii sau în alimentație, dar ele se pot atenua cu timpul.

Sindromul dismorfic este asemănător cu cel din forma majoră, dar mai moderat ca intensitate, așa încît este compatibil cu viața.

S-au descris și alte forme minore, în care se asociază în mod constant anomalii oculare :

— degenerescență tapetoretiniană;

— dublă papilă, bilaterală (situată de obicei dedesubtul celei normale, deși numai cea superioară se continuă cu nervul optic). Aceste anomalii sînt compatibile însă cu o funcție vizuală normală sau ușor diminuată.

S-au descris și anomalii renale în cadrul formei minore a sindromului Jeune, constînd în :

— alterări chistice tubulare și interstițiale, dar cu integritate glomerulară ; apar precoce și evoluează rapid către insuficiență renală ;

— polichistoză renală ; displazie chistică tubulară ;

— proteinurie masivă ; diminuarea capacității de concentrare renală.

În rare cazuri s-au mai constatat și alte anomalii :

— pancreatice (insuficiență pancreatică externă, însoțită de neutropenie ; fibroadenomatoză ; hipoplazie pancreatică) ;

— hepatice (polichistoză hepatică ; fibroză hepatică) ;

— dentare și ale fanerelor.

Investigațiile de laborator, privind metabolismul osos (calcemie, kaliemie, fosfataze alcaline), furnizează rezultate nesemnificative.

Examenul radiologic al sistemului osos este evocator și evidențiază, atît în formele majore cît și în cele minore, aceleași anomalii, însă de intensitate variabilă :

— torace foarte îngust, imobil ;

— coaste scurte, orizontalizate, mai ales în partea superioară și medie a toracelui, imobile în timpul mișcărilor respiratorii ;

— clavicule sus situate (la nivelul C_5 sau C_6 în loc de D_2) și proiectate în spate, către ultimele vertebre cervicale ;

— alterări structurale și de creștere a oaselor lungi : lipsa canalelor medulare ; lipsa nucleilor osoși care formează articulația genunchilor (nucleul femural distal și cel tibial proximal) sau osteogeneza precoce a nucleilor proximali femurali și humerali. La sugarul mai mare sau la copilul mic se întîlnește adesea scurtarea și îngroșarea oaselor humerale, radiale și cubitale ; diafizele lor sînt scurte și largi, iar metafizele sînt neregulate, cu aspect pseudorahitic ;

— polidactilie ; falange scurte, de formă conică ; oasele metacarpiene sînt de aspect cupuliform, uneori fuzionate între ele ;

— modificări de formă ale bazinului : aripi iliace mici, cavitatea cotiloidiană orizontalizată și crenelată, cu unghiul sacroiliac ascuțit.

Cu vîrsta, anomaliile radiologice osoase regresează și se atenuează.

Radiografia cardiopulmonară evidențiază, din punct de vedere pulmonar, în multe cazuri, focare bronhopneumonice nodulare, iar din punct de vedere cardiac, cord mare, globulos (mai ales pe seama hipertrofiei ventriculului stîng) ; aceste modificări radiologice traduc insuficiența cardiopulmonară terminală.

Etiopatogenie. Sindromul Jeune are caracter familial și ereditar și afectează în mod egal ambele sexe ; se transmite după modul recesiv autosomal. Consanguinitatea părinților joacă un rol important în apariția anomaliilor la descendenți. În toate cazurile cercetate, cariotipul a fost normal. Numărul de cazuri cunoscute în literatură este foarte redus. Două ipoteze etiopatogenice încearcă să explice apariția acestui sindrom.

Un mare număr de autori consideră că substratul sindromului ar fi o genă variabilă, cu efect pleiotrop, care în expresia clinică incompletă ar determina displazia scheletică (inclusiv cea toracică), responsabilă de insuficiența respiratorie permanentă.

Alți autori susțin existența a două gene diferite ale aceluiași cromozom, sub influența cărora ar rezulta expresii clinice diferite : forme ușoare, ale căror anomalii sînt compatibile cu supraviețuirea (în forma clinică minoră) și forme de gravitate mare (în forma majoră sau adevăratul sindrom Jeune) incompatibile cu viața. Nici una din aceste ipoteze nu reușește să explice în totalitate întreaga etiopatogenie a sindromului.

Patogenia insuficienței respiratorii se explică prin ineficiența mișcărilor toracice. Diafragmul este capabil de un travaliu util, creînd variații de volum respirator, dar numai în sens craniocaudal și pe o circumferință redusă, antrenînd odată cu mișcarea sa, deplasarea tuturor organelor abdominale. În mod compensator se produce creșterea frecvenței respiratorii. Mai devreme sau mai tîrziu apare epuizarea musculară și se instalează insuficiența respiratorie acută cu asfixia terminală.

Sindromul Jeune este asemănător cu sindromul Ellis van Creveld ; diferența între ele constă în faptul că, în cel de al doilea sindrom, există asociate în mod constant malformații cardiace, polidactilie și numeroase manifestări clinice ale displaziei ectodermale iar indicele de letalitate este mai redus decît în sindromul Jeune.

Evoluția și prognosticul formelor majore de boală sînt severe. Cei mai mulți copii mor în primele săptămîni sau luni de viață, prin fenomene de insuficiență respiratorie cu asfixie, determinată de configurația îngustă a toracelui și imobilitatea coastelor. Dacă copiii reușesc să depășească această vîrstă, 3/4 din ei mor în primul an de viață, prin infecții bronhopulmonare supraadăugate. În rare cazuri, copiii depășesc vîrsta de 1 an și numai în mod excepțional pe cea de 2 ani.

Prognosticul, în formele minore ale sindromului este mult mai bun. După o evoluție relativ severă în primul an de viață, urmează estomparea tulburărilor respiratorii, bolnavii putînd desfășura o activitate cvasinormală pentru mult timp, dacă nu survin suprainfecții severe bronhopulmonare.

În unele cazuri, deși există anomalii toracice caracteristice, tulburările funcționale respiratorii ori nu există, ori sînt minore.

Există tendința ca, în unele cazuri, anomaliile osoase constatate radiologic să regreseze cu timpul (se cunosc cazuri în care chiar și anomaliile toracice au diminuat sau au dispărut complet după cîțiva ani de evoluție), lăsînd numai discrete stigmate radiologice (de conformație costală sau toracice de ansamblu).

Nefropatia din sindromul Jeune, recent descrisă, apare precoce (de obicei în primii 2 ani de viață) ; ea poate complica evoluția și întuneca prognosticul bolii prin evoluția mortală, în unele cazuri chiar în primul sau al 2-lea an de evoluție, prin insuficiență renală.

Tratament. Sindromul Jeune, fiind o anomalie de natură genetică, rămîne în afara posibilităților actuale de tratament.

Bibliografie

1. JEUNE M., CARRON R., BÉRAUD CL., LOAEC Y. — *Pédiatrie (Paris)*, 1954, 9, 390.
2. MAROTEAUX P., SAVARAT P. — *Ann. radiol.*, 1964, 7, 332.
3. PETRESCU COMAN V. — *Pediatria (Buc.)*, 1967, 2, 180.
4. FRUCHTER Z., ENACHESCO L. — *Pédiatrie (Lyon)*, 1969, 6, 717.
5. LEQUIER C. J. — *Arch. franç. Péd.*, 1970, 2, 177.
6. CREMIN B. J. — *Brit. J. Radiol.*, 1970, 43, 199.
7. GOLLET P., OLIVIER C., SARRUT S. — *Ann. Pédiat.*, 1973, 20, 11, 813.
8. BARONI M., BEVILACQUA A., BRUSCHI G., MORETTI M. — *Minerva Ped.*, 1976, 28, 7, 472.
9. COMBES C., PICON G., FIERSCHI B., MATTEI F., BERNARD R. — *Ann. Pédiat.*, 1977, 24, 3, 203.

Kanner

Denumirea de „sindrom Kanner“ desemnează o formă de psihoză caracteristică copilului, manifestată prin alterarea calitativă a personalității și mari dificultăți de adaptare la mediu, descrisă în anul 1943 de către L. Kanner. Același sindrom clinic apare în literatură și sub alte denumiri : *„sindrom psihotic“*, *„autism infantil precoce“*, *„autism primar“*, *„psihopatia autistică Asperger“* și *„autism infantil Kanner“*.

Simptomatologie. Primele manifestări clinice apar de obicei, spre sfîrșitul primului și în timpul celui de al doilea an de viață al copilului și se manifestă prin :

— indiferență față de mediul înconjurător ; copilul nu stabilește contacte afective, iar dacă le-a avut, nu reușește să le mențină (această indiferență interesînd chiar și relațiile copilului cu mama sa). Acești copii nu zîmbesc, nu surînd și nu sînt distrați de nimic ;

— deficiențe în vorbire : vorbire întîrziată ; ecolalie ; stereotipii verbale ; uneori bolnavul vorbește fără să-l intereseze dacă este înțeles sau ascultat de cei din jurul său ; în vorbirea curentă, copilul folosește totdeauna persoana a III-a în locul persoanei I ; mimica este discordantă cu conținutul frazei exprimate; copilul nu privește în față, ci lateral sau „prin persoana“ cu care întreține discuția ;

— deficiențe în dezvoltarea psihică. În afara tulburărilor de afectivitate, se pare că acești copii prezintă o inteligență medie sau ușor submedie ; acest lucru nu se poate stabili însă cu exactitate, deoarece examenul psihologic este greu de efectuat datorită absenței sau dezinteresului manifestat față de cei din jur, implicit și față de psiholog.

Manifestări neurologice, prezente numai uneori, sub forma unor mişcări ritmice de pendulare a capului şi corpului. Examenul sistematic neurologic nu evidenţiază nici un alt simptom clinic.

Anomalii asociate inconstant :

— implantare joasă a urechilor sau malformaţii pavilionare ;

— hipertelorism ;

— sindactilie ;

— hipoacuzie, cu diminuarea pragului pentru sunetele joase.

Anatomie patologică. Examenul anatomopatologic este negativ ; lipsa leziunilor anatomice, atît în sistemul nervos central şi periferic cît şi în celelalte aparate şi organe, pledează pentru natura funcţională a întregului tablou simptomatic.

Etiopatogenie. Etiologia, ca în cele mai multe dintre psihopatii, este necunoscută. Numai în cîteva cazuri, sindromul Kanner a apărut sub forma clinică a „autismului simptomatic“ în cursul unor procese infecţioase ale creierului sau după vindecarea clinică a unei encefalite (autism postencefalitic). Astăzi se consideră că „autismul infantil precoce Kanner“ este o manifestare precoce a schizofreniei, apărută la copii în primii doi ani de viaţă, avînd incidenţă mai mare la copiii de sex masculin (3/1—4/1). Frecvenţa în patologia copilului variază între 0,7—2,1/10 000. În cazurile cercetate nu s-au constatat modificări ale cariotipului.

Evoluţie şi prognostic. Evoluţia, în cele mai multe cazuri, este lentă dar progresivă, fără a determina însă alterarea profundă a comportamentului psihic al copilului.

Aceşti copii se încadrează de obicei bine în viaţa socială şi în profesiunea (mai uşoară) către care au fost orientaţi. În alte cazuri, evoluţia este severă, mergînd pînă la manifestări schizoide sau chiar schizofrenie infantilă, cu prognostic sumbru.

Tratament. Nu există un tratament etiologic. Simptomatic, se vor administra medicamente din grupa neurolepticelor :

— Clordelazin în doză de 1—2 mg/kilocorp/zi, repartizate în 2—3 prize, pe cale orală ;

— Levomepromazin (Nozinan) în doză de 0,25 mg/kilocorp/zi, repartizate în 2—3 prize, pe cale orală.

Nu vor fi neglijate măsurile de reeducare prin psihoterapie ; tratamentul medico-pedagogic, la care colaborează medicul pediatru, neuropsihiatrul, psihologul şi logopedul, poate contribui la recuperarea, cel puţin parţială, a celor mai mulţi copii afectaţi de „autismul Kanner“.

Bibliografie

1. KANNER L. — *Nerv. Child.*, 1943, 2, 2.
2. FISCHER R. — *Jb. Jugendpsychiatrie*, 1965, 4, 157.
3. PREDESCU V., CRISTODORESCU D. — *Neurologia - Psihiatria - Neurochirurgia*, 1974, 19, 3, 275.
4. WALKER H. A. — *J. Autism. Child.*, 1977, 7, 165.
5. HAYES R. W., GORDON A. G. — *Lancet*, 1977, 2, 767.
6. ORNITZ E. M., GUTHEIW S., FARLEY A. H. — *J. Autism. Child.*, 1977, 7, 207.

Kaplan — Grumbach — Hoyt

De dată relativ recentă, în anul 1970, S. L. Kaplan, M. M. Grumbach şi W. F. Hoyt descriu un nou sindrom în care se asociază în mod constant nanismul hipofizar cu anomalii oculare şi ale prosencefalului (evidente la encefalografia gazoasă). De atunci, sindromul poartă numele autorilor, dar apare uneori şi sub denumirea de „*displazia septooptică, cu hipopituitarism*“.

Simptomatologie. În rare cazuri. debutul bolii la copil, se situează chiar în perioada de nou-născut, cînd datorită tulburărilor anoxice cerebrale, copilul este hipoton sau, din contră, prezintă convulsii tonicoclonice generalizate. Mai tîrziu apar manifestările clinice caracteristice.

Nanism hipofizar. Este armonic, devine evident la copilul mic şi preşcolar şi se datorează hipopituitarismului precoce.

Anomalii oculare :

— nistagmus pendular congenital;

— ambliopie ; limitarea cîmpului vizual ;

— cecitate uni- sau bilaterală ;

— hipoplazie sau atrofie optică.

Depistarea precoce a anomaliilor oculare, printr-un examen oftalmologic sistematic, are mare valoare diagnostică mai ales la sugar, la care cel mai evident simptom al sindromului — nanismul — se pune greu în evidenţă.

Inconstant se mai pot asocia :

— diabetul insipid ;

— uşoară întîrziere psihică.

Examenul oftalmologic, şi din acesta numai examinarea fundului de ochi, evidenţiază importante modificări, într-un stadiu precoce de apariţie şi evoluţie a bolii. Papilele sînt decolorate, au diametrul redus, iar periferia lor este estompată de o zonă corioretiniană depigmentată. Alteori, în jurul papilei se observă un halou, realizînd aspectul unei papile „cu dublu contur“.

Encefalografia gazoasă scoate în evidenţă pe cel de al 3-lea element de diagnostic, anomaliile prosencefalului, interesînd în principal diencefalul şi în particular hipotalamusul, constînd în :

— agenezia septului „*lucidum*“ ;

— agenezia telencefalului şi a corpului calos ;

— dilataţii ventriculare ;

— diverticuli ai ventriculului al 3-lea ;

— malformaţii ale fornixului şi ale lamei terminale ;

— encefalocel transsfenoidal.

În afara formei complete a sindromului s-a descris, sub denumirea de „*sindrom De Morsier*“ sau de „*displazie septooptică*“, o nouă entitate clinică, care asociază numai anomaliile oculare şi pe cele ale prosencefalului, lipsind însă anomaliile legate de hipopituitarism.

Etiopatogenia este numai parţial lămurită, deoarece şi numărul extrem de redus al cazurilor publicate — numai 16 cazuri pînă în anul 1976 — nu a permis observaţii suficiente şi nici verificarea ipotezelor avansate.

Leziunea primitivă este hipotalamohipofizară, reprezentată cel mai adesea de tumori sau de leziuni malformative şi determină în mod secundar un hipopituitarism, manifestat printr-un deficit în unul sau mai mulţi hormoni de creştere (stimuline) : gonadostimuline, TSH, ACTH.

Evoluţia şi prognosticul sînt severe şi sînt determinate, pe de o parte, de anomaliile SNC, pe de alta, de anomaliile oculare severe, cu evoluţie progresivă către cecitate.

Tratament specific nu există.

Bibliografie

1. KAPLAN S. L., GRUMBACH M. M., HOYT W. F. — *Pediat. Res.*, 1970, 4, 480.
2. BILLSON F., HOPKINS I. J. — *Lancet*, 1972, 1, 905.
3. PATEL H., TZE W. J., CRICHTON J. U., MAC CORMICK A. Q., ROBINSON G. C., DOLMAN C. L. — *Amer. J. Child.*, 1975, 129, 175.
4. TOUBLANC E. J., CHANSSAIN L. J., LEJEUNE C., DE PAILLERETS F., JOB C. J. — *Arch. franç. Péd.*, 1976, 33, 67.

Kaposi — Juliusberg

Sindromul descris în anul 1887 de către M. Kaposi și F. Juliusberg, reprezintă o complicație gravă a eczemei infantile la contactul cu virusul vaccinei sau cu virusul herpetic. Sindromul apare la sugarii cu eczeme trenante sau chiar cu alte dermatoze trenante care se complică, prin vaccinare antivariolică, prin contact cu leziunile vaccinale ale altor copii sau prin contact cu o infecție herpetică, de la unul din membrii anturajului. Suprainfecția apare ușor la acești bolnavi, deoarece găsește aici un teren debilitat, cu mijloace de apărare imună reduse. Numeroase sinonimii desemnează același tablou clinic: *„dermatită Kaposi“*, *„dermatită Kaposi-Juliusberg“*, *„pustuloza varioliformă Kaposi-Juliusberg“*, *„eczema herpetiformă Kaposi“*, *„erupția variceliformă Kaposi“*, *„pustuloză varioliformă acută Juliusberg“*, *„pustuloză vacciniformă acută“*, *„pustuloză herpetică infantilă“*, *„piodermită varioliformă“*, *„herpes simplex diseminat“*, *„eczema herpetică“*, *„eczema vaccinală“*, *„dermatita vaccinală“*.

Simptomatologie. Eczema preexistentă, întîlnită mai frecvent la sugar și la copilul mic, constituie baza peste care, prin infectarea cu virusul herpetic sau vaccinal, se adaugă sindromul Kaposi-Juliusberg. În afară de eczeme, alte dermatoze pot juca și ele același rol și anume: prurigo rebel și întins; eritem fesier descuamativ; impetigo generalizat.

Suprainfecția dermatozei se produce prin:

— contact direct cu leziunile altor bolnavi;

— contact indirect (prin lenjerie, veșminte) cu bolnavii din anturajul imediat;

— contact cu leziunile vaccinale (după vaccinare antivariolică) ale copiilor din jur.

Incubația infecțiilor supraadăugate durează cîteva zile.

Debutul este de obicei brusc și se manifestă prin:

— febră ridicată (39—40°), ce durează cîteva zile;

— stare toxică: extremități reci, cianotice; tahicardie; polipnee; stare comatoasă;

— hepatosplenomegalie moderată;

— adenopatii ale ganglionilor sateliți zonelor afectate (de obicei din teritoriile superficiale); ganglionii devin mari, mobili și dureroși.

În această perioadă, eczema se accentuează; apare prurit intens și edem local (frecvent la față și mai ales la pleoape).

Aspectul bolnavului devine impresionant: față edemațiată, ochii permanent acoperiți de pleoape edemațiate, lăcrimare intensă. Secreția oculară devine rapid purulentă sau chiar hemoragică.

Ulterior apar veziculopustule, de vîrste diferite, situate pe teritoriul eczemei sau al altor dermatoze preexistente; ele sînt rotunde, cu diametrul de 3 pînă la 7 mm, cu contur regulat, dispuse izolat sau grupate (dar în număr mic). Pustulele au baza roșie și sînt destul de dure la palpare; ulterior se ombilichează la centru. În cazurile cu evoluție severă, se produc hemoragii la locul eczemei.

În cazul eczemei feței, aceasta se acoperă cu cruste brune sau melicerice și se edemațiază considerabil.

Pustulele se mai pot localiza in regiunea gîtului, toracelui și feselor sau chiar pe unele mucoase (bucală, anală, genitală).

Indiferent de locul în care apar, sînt însoțite de prurit intens, rezistent în general la medicaţia antipruriginoasă.

Examenele de laborator furnizează date puţin importante şi nespecifice, atît în ceea ce priveşte modificările biologice ale organismului cît şi asupra componentei infecţioase a acestui sindrom. Prin diferite examene se constată :

— leucocitoză cu neutrofilie ;

— hipoproteinemie cu hipogamaglobulinemie ;

— hemoculturi, rareori pozitive ;

— examenele bacteriologice prin însămînţări din leziunile cutanate, evidenţiază totdeauna germeni de suprainfecţie (stafilococ auriu, streptococ, pseudomonas).

Diagnosticul virologic este posibil

— numai în laboratoare specializate

— prin însămînţări din conţinutul pustulelor în culturi celulare sau în cornee de iepure ; pentru aceasta însă este necesară recoltarea a două prize (una precoce, înainte de ziua a VI-a de boală şi a doua, tardivă, după a 15-a zi de boală).

Diagnosticul diferenţial se face cu:

— agravarea unei eczeme la sugar, situaţie în care, deşi există edem şi eczemă, starea generală este totdeauna bună ;

— impetiginizarea eczemei ; apar cruste şi chiar supuraţie, dar starea generală este totdeauna bună ; nu apar veziculopustule ca în sindromul Kaposi-Juliusberg ;

— complicaţiile cutanate din vaccinarea antivariolică. Apar la copiii recent vaccinaţi ; leziunile sînt localizate, iar starea generală este bună ;

— cu vaccina generalizată ; este destul de rară şi apare de obicei între a 8-a şi a 14-a zi de la vaccinare, prin diseminare hematogenă, mai ales la copiii cu stare imunologică deficitară. De obicei, această complicaţie postvaccinală apare la sugarii fără antecedente eczematoase;

— cu variola : în acest caz, evoluţia leziunilor cutaneomucoase este mai lentă. Veziculele apar după 3—4 zile de existenţă a papulelor iar pustulele apar abia în ziua a 6-a de evoluţie ; cicatricile care rămîn după aceste pustule sînt definitive.

Complicaţii. În evoluţia sindromului Kaposi-Juliusberg pot apare complicaţii datorite uremiei, septicemiei asociate sau stării de şoc. Cele mai frecvente complicaţii sînt :

— neurologice : tulburarea conştiinţei ; stare de prostraţie ; comă ;

— pulmonare : bronhopneumonii de aspiraţie ;

— digestive : diaree de intensitate variată ;

— renale : albuminurie ; retenţie azotată ;

— oculare : keratoconjunctivită (rară dar foarte severă).

Etiopatogenie. Mult timp s-a crezut că agenţii etiologici sînt germenii bacterieni ; ulterior s-a stabilit că aceştia sînt germeni de suprainfecţie. S-a dovedit astăzi că 96% din cazuri sînt provocate de virusul herpetic şi vaccinal, iar în restul de 4% etiologia rămîne neprecizată.

Cazurile cu etiologie herpetică apar la sugarii eczematoşi, după un contact cu un bolnav cu leziuni herpetice cutanate. Veziculopustulele sînt mici (cu diametrul sub 5 mm) şi cu conţinut clar. Ele evoluează în puseuri succesive, la interval de aproximativ 7 zile ; nu se ombilichează. Căderea crustelor formate este relativ rapidă iar reepitelizarea uşoară. În această formă, complicaţiile neurologice sînt foarte frecvente.

Cazurile cu etiologie vaccinală, se produc prin contact cu alţi copii vaccinaţi antivariolic sau atunci cînd se face vaccinarea sugarilor eczematoşi sau cu alte dermatoze, fără să se ţină cont de contraindicaţiile acestei vaccinări.

După o incubaţie de aproximativ 9 zile apar, într-un singur puseu evolutiv, veziculopustule mari (cu diametrul între 5 şi 20 mm), cu conţinut purulent sau chiar hemoragic ; ulterior ele se ombilichează.

Forma vaccinală apare mai ales la sugari şi copiii mici şi afectează în măsură mai mare băieţii decît fetele. Se apreciază că frecvenţa acestei forme variază de la 1/20 000 pînă la 1/100 000 de vaccinări antivariolice. Forma herpetică este mai rară la aceste vîrste şi mai frecventă la copilul mare şi adult ; afectează în egală măsură ambele sexe.

Din punct de vedere patogenic, sindromul Kaposi-Juliusberg se poate asemăna cu fenomenul Sanarelli-Schwartzman experimental (proces de anafilaxie, direct dependent de cantitatea toxinei administrate). Copiii cu eczeme sau alte dermatoze cronice reprezintă un teren favorabil apariţiei fenomenelor anafilactice la toxinele virusurilor şi ale bacteriilor de suprainfecţie ; în plus, aceştia au şi deficienţe cantitative în anticorpi, prin diminuarea substratului lor proteic (gamaglobulinele sînt totdeauna scăzute în serul sanguin).

Evoluţia şi prognosticul depind în general de : vîrstă, teren, precocitatea diagnosticului şi de momentul instituirii tratamentului. Evoluţia este favorabilă în circa 75% din cazuri. Mortalitatea variază de la 20% la 25% pentru forma vaccinală şi este de circa 16% pentru forma herpetică ; mortalitatea este cu atît mai mare, cu cît vîrsta copilului este mai mică.

În cazurile cu evoluţie favorabilă, vindecarea survine după unul sau mai multe puseuri ; durata evoluţiei bolii variază între 12 şi 21 de zile. După vindecare rămîn pe tegumente cicatrici, asemănătoare celor din primovaccinarea antivariolică sau o pigmentare intensă a zonei eczemei iniţiale.

Tratament.

Local. Se urmăreşte să se asigure în permanenţă igiena locală a zonei eczematoase prin :

— aplicare de soluţii dezinfectante sau pulverizare cu substanţe antiseptice pe leziunile de suprainfecţie ;

— instilaţii oculare cu colir antiviral (idoxuridină) în cazul keratoconjunctivitei.

Se vor administra local şi substanţe antipruriginoase pentru a combate pruritul atît de supărător şi a preîntîmpina apariţia leziunilor de grataj.

General. Deoarece sindromul Kaposi-Juliusberg evoluează de multe ori dramatic, se suprimă în aceste cazuri alimentaţia orală şi se va folosi calea parenterală, atît pentru nutriţie cît şi pentru tratament.

Se vor administra antibiotice pentru a combate germenii de suprainfecţie sau pentru a trata starea septicemică, destul de frecvent întîlnită în acest sindrom.

Se vor folosi, în funcţie de rezultatul antibiogramei, tetracicline, streptomicină, penicilină (şi peniciline de semisinteză), singure sau asociate (pentru acţiunea sinergică a acestora).

Asocierea corticoterapiei în tratamentul acestui sindrom (încercată de unii autori) nu este eficientă şi pare a fi chiar periculoasă.

Bauer, în 1965, a introdus în terapeutica formelor vaccinale ale acestui sindrom un chimioterapic din grupul tiosemicarbazonei (clasă de substanţe folosite în tratamentul tuberculozei). Dintre acestea, metisazona (Marboran) este deosebit de eficace, pentru acţiunea sa specifică împotriva virusului vaccinei ; ea acţionează împiedicînd procesul de multiplicare virală intracelulară.

Se începe tratamentul cu o doză de atac, de 200 mg/kilocorp/zi, timp de 1—2 zile, şi se continuă după aceea cu o doză de întreţinere de 50 mg/kilocorp/zi, repartizată în 4 prize, administrate oral, la 6 ore, timp de 48 pînă la 72 de ore.

Efectele terapeutice ale acestui medicament sînt spectaculare : febra scade brusc iar leziunile cutanate involuează rapid.

În scopul creşterii rezistenţei specifice la infecţii se administrează, cu rezultate bune, gammaglobuline standard, în doză de 1 ml/kilocorp/zi, i.m., repetate la 48 de ore sau gamaglobuline specifice antivaccină (dacă suprainfecţia este sigur vaccinală) în doză de 0,6—1 ml/kilocorp/zi, i.m., repartizată în 4 prize, la interval de 6 ore, pe o perioadă de 3 zile.

Asocierea metisazonă + gamaglobuline specifice antivaccină pare să fie tratamentul cel mai eficace, capabil să reducă considerabil, dacă este aplicat la timp, atît local cît şi general, mortalitatea atît de ridicată a formei vaccinale a sindromului Kaposi-Juliusberg.

Starea de şoc va fi combătută prin administrare i.v., rapid sau în perfuzie, de hemisuccinat de hidrocortizon şi de analeptice cardiorespiratorii.

Rehidratarea şi corectarea hidroelectrolitică se vor realiza prin administrare de soluţie glucozată şi de soluţie de clorură de sodiu izotonică, în perfuzie.

Combaterea terenului deficitar se realizează prin :

— transfuzii de sînge, în doză de 20 ml/kilocorp/zi ;

— administrare de plasmă, în doză de 15 ml/kilocorp/zi ;

— administrare de albumină umană, în doză de 1—2 g/kilocorp/zi.

Profilaxia sindromului se realizează prin :

— evitarea vaccinărilor antivariolice la sugarii cu eczemă, pînă la vindecarea ei ; dacă este totuşi absolut necesară şi nu se poate aştepta vindecarea, se recomandă adminstrarea vaccinului sub protecţie de gamaglobulină specifică antivaccină, în doză de 0,6 ml/kilocorp/zi, timp de 4 zile consecutiv, asociată cu metisazonă, în doză de 200 mg/kilocorp/zi în prima zi şi de 50 mg/kilocorp/zi, în următoarele 4 zile ;

— evitarea contactului copiilor cu eczemă, cu copiii vaccinaţi antivariolic şi mai ales contactul direct cu leziunea vaccinală a acestora, pe o perioadă de 21 de zile.

Bibliografie

1. JULIUSBERG F. — *Arch. Dermat. Syph.*, 1898, 46, 21.
2. BAUER J. — *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1965, 130, 110.
3. HALPERN M. — *J. Amer. med. Ass.*, 1967, 20, 141.
4. COMBE P., RÉGY M., FAUCHIER CL., LAMAGNÈRE J. — *Ann. Pédiat.*, 1970, 12, 861.
5. MAINARD R. — *Méd. Infant.*, 1971, 5, 313.
6. BAUER D. J. — *Brit. med. J.*, 1973, 3, 5, 874.
7. COLŢOIU AL. — Sindroame de urgenţă în dermatovenerologie, Ed. medicală, Bucureşti, 1976, 83.
8. ESTAVOYER M., SAIWMONT C., MENGET C., CAPERAN D., BAUFLE H., RAFFI A. — *Pédiatrie (Lyon)*, 1976, 31, 3, 295.

Kartagener

În anul 1933, M. Kartagener descrie sindromul caracterizat prin prezenţa constantă a triadei simptomatice : *situs inversus*, etmoidoantrită şi bronşiectazie, întîlnit atît la copil cît şi la adult.

Simptomatologie. Diagnosticul clinic se pune, în 90% din cazuri, în copilărie, pe baza următoarelor :

Situs inversus. Dispoziția inversă a viscerelor poate fi parțială sau totală.

Astfel, inima poate fi situată în dreapta, cu toate cavitățile inversate iar aorta situată și ea în dreapta va trece din planul posterior în cel anterior. Șocul apexian se evidențiază în partea dreaptă unde, dealtfel, se percep și zgomotele cardiace. Matitatea cardiacă este înlocuită în hemitoracele stîng cu sonoritate pulmonară ; în schimb, ea este prezentă în regiunea parasternală dreaptă.

O dată cu inima sînt inversate, de cele mai multe ori, și celelalte viscere, așa încît matitatea hepatică se află în stînga iar sonoritatea gastrică în dreapta.

Etmoidoantrita este principala manifestare clinică otorinologică dar nu singura. Deseori, etmoidoantritei i se pot asocia :

— agenezia sau hipoplazia sinusurilor, îndeosebi a celor frontale ;

— sinuzită frontală sau maxilară cronică ;

— insuficientă dezvoltare a celulelor mastoidiene ;

— surditate ;

— polipoză nazală sau/și sinuzală ;

— rinită cronică ;

— anosmie.

Bronșiectazia, asociată de cele mai multe ori cu bronșită cronică recidivantă, se manifestă clinic prin ;

— tuse frecventă, productivă ;

— bronhoree mucopurulentă abundentă ;

— raluri bronșice diseminate în ambele cîmpuri pulmonare.

Alte anomalii asociate inconstant :

— palatoschizis ;

— megaviscere ;

— polidactilie ; degete în formă de „baghetă de toboșar" ;

— spina bifida ocultă ;

— malformații cardiace valvulare ; comunicări interatriale și, excepțional de rar, interventriculare ;

— malformații renale ;

— hipofuncția mai multor glande endocrine (tiroidă ; suprarenale ; hipofiză) ;

— întîrzierea dezvoltării staturoponderale.

S-au descris, în cadrul unor observații familiale, și manifestări oculare importante, constînd fie în retinită pigmentară, fie în simpla dilatare a vaselor retiniene.

În afara formelor clinice complete, în care triada simptomatică este constant prezentă, există o serie de forme clinice incomplete, întîlnite excepțional de rar și mai puțin studiate, în care lipsește *situs inversus ;* acesta este înlocuit cu alte anomalii, realizînd sindroame individualizate sub alte denumiri, cum ar fi :

— Sindromul Brouet = bronșiectazie + acromicrie + nanism.

— Sindromul Morelli = bronșiectazie + torace trapezoidal + chisturi pulmonare + distrofia elastică a arterei pumonare + manifestări hemoragipare.

— Sindromul Mounier-Kuhn = bronșiectazie + etmoidoantrită.

— Sindromul Turpin = bronșiectazie + megaesofag + malformații vertebrocostale.

— Sindromul Usher = bronșiectazie + retinită pigmentară + surditate.

Examene radiologice :

Radiografia cardiopulmonară evidențiază *situs inversus* și imagini de bronșiectazie.

Bronhografia cu lipiodol evidențiază totdeauna inversiunea pulmonară și imagini de bronșiectazie. La copii, imaginea bronhografică caracteristică bronșiectaziei este întîlnită de obicei numai peste vîrsta de 6—8 ani, deoarece bronșiectaziile se dezvoltă după cîţiva ani de evoluţie, sub influenţa infecţiilor bronşice întreţinute de infecţii otorinolaringiene cronice.

Cînd bronşiectaziile apar, au forme cilindrice sau, mai rar, sînt moniliforme ; ele sînt diseminate în diverse zone pulmonare.

Radiografia sinusurilor frontale şi maxilare arată fie hipoplazia, fie voalarea lor neomogenă.

Radiografia coloanei vertebrale poate evidenţia uneori spina bifida.

Explorările funcţionale respiratorii indică totdeauna creşterea volumului aerului rezidual şi reducerea considerabilă a capacităţii vitale pulmonare.

Examenul electrocardiografic evidenţiază inversarea complexelor electrice. Astfel, în D_1, toate undele care în mod normal sînt pozitive (P, R şi T) sînt inversate la aceşti bolnavi ; în D_2 şi D_3, inversarea undelor electrice este mai puţin evidentă.

Examenul anatomopatologic pune în evidenţă leziuni bronşiectazice extinse la întregul plămîn şi leziuni inflamatorii şi de degenerescenţă edematoasă şi polipoidă a mucoasei rinosinuzale.

Etiopatogenia nu este lămurită. Se ştie că sindromul Kartagener este o anomalie care apare fie sporadic fie cu incidenţă familială şi ereditară iar tara genetică se transmite probabil după modul autosomal recesiv, cu un oarecare grad de pleiotropism. Nu s-au găsit modificări în structura cariotipului.

În cadrul sindromului apar anomalii mezodermice *(situs inversus)* asociate cu manifestări displazice, prin disfuncţia sistemului nervos autonom, responsabilă de dezvoltarea defectuoasă a bronhiilor, atît în viaţa embrionară cît şi postnatală (manifestată prin prezenţa numeroaselor bronşiectazii) asociate şi cu anomalii de pneumatizare a oaselor craniului (hipoplazii sinuzale).

Anomalia genetică transmisă ereditar sau apărută în urma unor mutaţii spontane, determinate de noxe necunoscute încă, afectează sistemul rino-sino-bronhopulmonar şi cardiovascular.

La aceasta mai contribuie o serie de factori favorizanţi :

— atelectazia segmentară sau lobară congenitală ;

— tulburări circulatorii cu hipoxie secundară, existente la femei, în timpul sarcinii ;

— agresiunea viro-bacteriană asupra embrionului uman în primele luni de gestaţie ;

— existenţa unui defect intrinsec al arborelui bronşic pe care se dezvoltă ulterior bronşiectazia.

Evoluţia şi prognosticul sînt rezervate. Infecţiile supraadăugate, localizate în segmentele pulmonare cu drenaj dificil, duc la supuraţie cronică şi cu timpul la insuficienţă pulmonară ; în evoluţia îndepărtată pot apărea unele complicaţii (hemoptizii grave ; abcese cerebrale ; cord pulmonar cronic şi amiloidoză), care întunecă prognosticul. Odată cu cronicizarea bolii apare fibroza peribronhopulmonară, care determină importante tulburări funcţionale ale ventilaţiei pulmonare şi reducerea concomitentă a hematozei ; în final se instalează insuficienţă cardiorespiratorie cronică, întretăiată de puseuri de acutizare prin apariţia unor suprainfecţii pulmonare. Cei mai mulţi bolnavi sucombă între 10 şi 20 de ani de la debutul bolii.

Tratament. Nu există un tratament specific acestui sindrom. Singura manifestare clinică, care poate beneficia de tratament medical şi uneori chiar chirurgical, este bronşiectazia.

În acest scop se recomandă :

— drenaj postural, pentru a ajuta eliminarea secreţiilor bronşice abundente, atît de supărătoare pentru bolnavi ;

— fluidificarea sputei vîscoase prin administrare de soluţie de iodură de potasiu, cîte 10 picături, de 4 ori pe zi, luate în puţină apă ; se mai pot administra în acest scop şi aerosoli cu substanţe mucolitice ;

— administrare de antibiotice (penicilină, tetraciclină sau un alt antibiotic, în funcţie de rezultatele antibiogramei) în scopul combaterii infecţiilor cronice ale aparatului respirator şi mai ales a puseurilor acute infecţioase.

Se recomandă asocierea concomitentă a antibioticelor şi sub formă de aerosoli (penicilină, streptomicină).

Tratamentul chirurgical, constînd în rezecţia zonelor pulmonare cu numeroase bronşiectazii, se recomandă foarte rar şi numai la tinerii cu stare generală bună, la care puseurile acute sînt frecvent repetate şi la care localizarea procesului patologic este unilaterală.

De cele mai multe ori, extirparea chirurgicală a unui segment sau lob pulmonar nu este eficientă, deoarece procesul bronşiectazic este extins la tot parenchimul pulmonar.

Bibliografie

1. KARTAGENER M. — *Beitr. Klin Tbk.*, 1933, 84, 73.
2. LEOBRE R., OURY M., MORELEC R. — *Poumon*, 1966, 10, 50.
3. DESPONS J., BATTIN J., ALBERTY J., AZANZA X. — *Arch. franç. Pédiat.*, 1968, 10, 1 200.
4. DANILIAK I. G., ZASLAVSKI M. L. — *Klin. Med. (Moskva)*, 1970, 48, 12, 110.
5. HARTLINE J. V., ZELKOWITZ P. S. — *Amer. J. Dis. Child.*, 1971, 121, 4, 349.
6. STERIAN C., VICAŞ E., COREANU G. — *Viaţa med. (Buc.)*, 1973, 20, 20, 931.
7. CAPASSO A., FERRERA G., BERNICANANI M. — *Minerva Ped.*, 1976, 28, 30, 1 849.
8. DEMETER I., SZANTHO L., DEMETER E. — *Otorinolaringologia (Buc.)*, 1977, 2, 143.

Kasabach — Merritt

Sindromul pe care l-au descris H. Kasabach şi K. Merritt în anul 1940, cunoscut şi sub denumirea de *„sindrom trombopenie-hemangiom"* sau de *„angiectazie cavernoasă multiplă, fibrinopenică"*, apare la sugar şi se caracterizează prin asocierea purpurei trombocitopenice cu anemie şi cu un hemangiom congenital. Pînă în anul 1975 se cunoşteau 94 de cazuri, în marea majoritate la copii ; au fost diagnosticate cazuri chiar şi la vîrsta de nou-născut.

Simptomatologie.

— *Purpură trombopenică gravă*, manifestată sub forma unei erupţii purpurice, peteşii, echimoze sau chiar sîngerări ale mucoaselor, cu apariţie bruscă. Cînd sîngerarea are loc în SNC apar şi unele manifestări neurologice severe : stare de letargie ; stare confuzivă ; delir ; convulsii ; pareze sau paralizii spastice ; hemoragii subdurale întinse.

Purpura trombocitopenică apare în primele săptămîni de viaţă sau mai tîrziu, o dată cu dezvoltarea tumorii angiomatoase.

— *Anemie* de obicei normocromă ; intensitatea ei este determinată de severitatea hemoragiilor. Rareori, anemia este de tip hemolitic.

— *Hemangiom congenital*, localizat la nivelul feţei, gîtului sau toracelui, fie ca o simplă dilatare a vaselor sanguine fie cu aspect cavernos.

De obicei hemangiomul este solitar, localizat la ţesutul subcutan al extremităţilor, trunchiului sau gîtului.

Rar, localizarea hemangiomului este viscerală (ficat, splină, plămîn) şi prin rupere, prezintă riscul unor hemoragii interne severe, de multe ori mortale. Recent (C. Eugene şi colab., 1978) au publicat primul caz cu localizare intestinală a hemangiomului.

Indiferent de localizarea sa, hemangiomul este prezent de la naştere, dar este foarte mic, crescînd în dimensiuni o dată cu creşterea generală a organismului.

Inconstant se mai asociază hepatomegalie şi uneori uşor icter.

Examene de laborator. În formele severe, simptomatologia descrisă este însoţită de manifestări clinice şi modificări bioumorale, care traduc instalarea insuficienţei renale acute şi creşterea importantă a ureei sanguine. Cercetarea hematologică indică :

— trombocitopenie importantă (trombocite în jur de 50 000/mm^3) în periferie dar cu număr normal de megacariocite în măduvă ;

— anemie normocromă, rareori cu caracter hemolitic ;

— modificări necaracteristice ale proteinogramei ;

— deficit de factori II, V, VIII, X ai coagulării ;

— deficit de fibrinogen.

Examenul anatomopatologic al hemangiomului evidenţiază o formaţiune vasculară, asemănătoare structural cu o splină modificată patologic, de consistenţă buretoasă, determinată de multiplele sale cavităţi umplute cu sînge şi cu numeroşi trombuşi plachetari.

Etiopatogenia nu este suficient lămurită.

Încercări de explicare a patogeniei trombopeniei din sindromul Kasabach-Merritt s-au făcut mai multe dar nu suficient justificate.

În ultimul timp, se consideră că trombopenia se datorează mai multor factori :

— sechestrare şi agregare plachetară importantă la nivelul hemangiomului (locul de concentrare şi captare a trombocitelor şi sita de distrugere) ;

— distrugere periferică (şi în exteriorul hemangiomului) a trombocitelor ;

— producţie medulară redusă de trombocite, fie de cauză imunitară fie splenică ;

— existenţa unui proces de coagulare intravasculară declanşată de leziunea endoteliului vascular, cu eliberare de tromboplastină tisulară, distrucţie plachetară cu eliberare de factor III, precum şi de material tromboplastinic, rezultat din hematiile lezate în procesul hemolitic microangiopatic.

Evoluţia este, de cele mai multe ori, acută şi rareori subacută sau cronică ; în ultima variantă evolutivă, remisiunile sînt posibile şi chiar de lungă durată.

Tratament.

— Iradierea hemangiomului cu raze Röntgen în doză totală de 1 800 rads, întinsă pe cîteva săptămîni, poate duce la regresiunea lui.

— S-a mai încercat, cu rezultate bune în unele cazuri, terapie cortizonică energică (1—2 mg/kilocorp/zi, timp de 5 săptămîni, apoi încă două săptămîni cu doze descrescînde), singură sau asociată cu splenectomie; prin această metodă se corectează trombocitopenia şi anemia (mai ales cînd aceasta îmbracă aspect hemolitic).

— Tratamentul chirurgical constă în cura radicală a hemangiomului. Dacă întinderea lui nu este prea mare, dacă este localizat într-un loc uşor accesibil, cura poate fi salutară ; după înlăturarea sa, numărul de trombocite poate reveni la normal.

— Hemoragiile severe vor fi tratate prin transfuzie de masă trombocitară.

Bibliografie

1. KASABACH H. H., MERRITT K. K. — *Amer. J. Dis. Child.*, 1940, 59, 1 063.
2. GOOD TH. A., CARNAZZO S. F., GOOD R. A. — *Amer. J. Dis. Child.*, 1955, 90, 260.
3. LVACHOS P., ANOUSSAKIS CH., LIAKAKOS D. — *Helvet. Paed. Acta*, 1974, 29, 5, 439.
4. EVANS J., BATCHELOR A. D. R., STARK G., UTTELY W. S. — *Arch. Dis. Child.*, 1975, 50, 809.
5. PILLOTI G., BRIZO E., BENACINO G., RICCI C., PITORRI L. — *Minerva Ped.*, 1976, 28, 4, 819.
6. HASSELMANN J., RAETHER C., LIPPLETT J. — *Med. Welt.*, 1976, 27, 1 703.
7. VECCHI V., FALDELLA G., PUTTI C.— *Minerva Ped.*, 1977, 29, 38, 2 335.
8. EUGENE C., FINGERHUT A., QUEVANVILLIERS J., POURCHER J., MEYER G., CHARCHON F., BERGUE A., RONET R. — *Nouv. Presse méd.*, 1978, 7, 9, 735.

Kearns — Sayre

Sindromul descris de către T. P. Kearns şi G. P. Sayre în anul 1958 reuneşte o maladie degenerativă a SNC — eredodegenerescenţa spinocerebeloasă — cu anomalii oculare, cu un bloc auriculo-ventricular cîştigat şi cu modificări ale LCR.

Simptomatologic. De obicei afecţiunea este recunoscută în a doua copilărie, prin semnele oftalmologice revelatoare, pentru ca mai tîrziu să devină evidente şi tulburările nervoase şi cele cardiovasculare.

Anomalia oculară caracteristică este oftalmoplegia, datorită paraliziei oculomotorului extern, manifestată ca o ptoză palpebrală bilaterală, asimetrică şi de obicei incompletă. Dacă ptoza palpebrală este accentuată, copilul pentru a putea vedea, mai ales lateral şi vertical, îşi modifică poziţia capului printr-o înclinare şi rotire accentuată. Constant se asociază şi o degenerescenţă maculară cu remanierea pigmentară a retinei.

Ataxia cerebeloasă se manifestă ca o mare instabilitate în staţionarea bolnavului şi în mers, precum şi prin tulburarea mişcărilor voluntare, care par foarte dezordonate, haotice.

Tulburările cardiace sînt constatate iniţial electrocardiografic şi mult mai tîrziu şi clinic, prin accidente sincopale şi, în cazuri excepţionale, chiar prin moarte subită. Dar ceea ce este caracteristic acestui sindrom este apariţia unui bloc atrioventricular ; în cîteva cazuri, anomaliile clinice şi ECG au fost caracteristice pentru sindromul Wolff-Parkinson-White (vezi acest sindrom).

Inconstant se mai asociază :

— paralizie facială ;
— surditate de tip „percepţie" ;
— întîrziere psihică moderată ;
— tulburări metabolice ;

— hipocalcemie însoţită de manifestări tetanice (convulsii, spasm carpopedal) ;

— hipokaliemie însoţită de crize de hipotonie musculară ;

— tulburări endocrine : hipogonadism ; retard statural ; diabet zaharat.

Examenele de laborator indică o singură modificare semnificativă în

LCR și anume hiperproteinorahia, atingînd valori de 1—2 g/l.

Electrocardiograma indică, chiar și atunci cînd nu sînt evidente, modificări clinice cardiace, tulburări de conducere caracteristice pentru existența unui bloc atrioventricular și numai rareori bloc de ramură.

Electromiograma efectuată la musculatura distală a membrelor inferioare arată semne de tulburare neurogenă periferică de tip cronic, în timp ce viteza de conducere nervoasă este normală. EMG musculaturii oculare indică semne importante de denervare.

Examenul anatomopatologic al SNC indică prezența leziunilor de tip spongios în toate formațiunile SNC cu excepția scoarței cerebrale ; asemenea leziuni apar însă și în alte suferințe cerebrale (spongioza cerebrală juvenilă), nefiind deci caracteristice acestui sindrom.

Importante modificări histopatologice se constată însă în nucelul central al oculomotorului (perechea a III-a de nervi cranieni) cu depopulare neuronală, glioză astrocitară și spongioasă.

Examenul ultramicroscopic al mușchiului oculomotor indică leziuni caracteristice de distrofie musculară și anomalii mitocondriale.

Etiopatogenia nu este lămurită. Se suspectează o tulburare metabolică, fără însă a fi precizată care anume, responsabilă de întreaga simptomatologie a bolii ; este totuși greu de explicat prezența unor tulburări organice și funcționale atît de variate, numai printr-o tulburare metabolică.

Cazurile de boală (cele 35 publicate pînă în 1976) apar atît sporadic, transmise după modul autosomal recesiv, cît și cu caracter familial (bolnavul prezintă forma completă a bolii, în timp ce alți membri ai familiei prezintă numai oftalmoplegie), fiind vorba, în aceste cazuri, de o transmitere ereditară autosomal dominantă, cu penetranță incompletă și expresivitate variabilă.

Boala afectează ambele sexe, dar cu preferință de 2/1 pentru sexul masculin.

Nici patogeneza bolii nu este suficient lămurită. Leziunea oculomotorie pare să fie centrală și nu musculară periferică, pentru aceasta pledînd și alte anomalii și tulburări ale SNC.

Tulburarea cardiacă rămîne complet inexplicabilă, deoarece cercetările întreprinse nu au evidențiat nici o anomalie de structură miocardică sau a focarelor de excitație și de conducere a impulsului contractil.

Evoluția este nefavorabilă, datorită leziunilor progresive oculare și ale SNC. Prognosticul este sever în cazurile cu sincope cardiace frecvente, putînd oricînd duce la moarte subită.

Tratament. Nu există un tratament specific. Dacă există hipocalcemie, aceasta se va corecta prin administrare de calciu ; convulsiile se combat prin administrare de calciu, fenobarbital sau diazepam. Tulburarea de ritm cardiac beneficiază, în unele cazuri, de izoproterenol ; în cazurile refractare, se pune problema aplicării unui stimulator electrosistolic.

Bibliografie

1. KEARNS T. P., SAYRE G. P. — *Arch. Ophth.*, 1958, 60, 280.
2. APPAL S. C. — *Brit. Heart J.*, 1973, 35, 766.
3. JEAN R., BONNET H., DUMAS P., GREZE J. — *Bordeaux Méd.*, 1973, 6, 1 787.
4. JOANNARD A., MACHECOURT D., MOUILLON M., CHISOLFI J., BOST M., BEANDOING A. — *Pédiatrie (Lyon)*, 1977, 32, 8, 797.

Kimmelstiel — Wilson

Sindromul descris în 1936 de către P. Kimmelstiel și C. Wilson reprezintă asocierea nefropatiei cu retinopatie, în cadrul formelor clinice avansate de diabet zaharat, atît la adult cît și la copilul mare. Deși aceste anomalii sînt cunoscute sub denumirea de *„sindrom Kimmelstiel-Wilson“*, în literatura medicală mai apar și sub numeroase alte denumiri: *„glomeruloscleroză diabetică“, glomerulohialinoză diabetică“, „glomeruloscleroza intercapilară Kimmelstiel-Wilson“, „degenerescență glomerulară“, „sindrom nefroză-diabet“, „sindrom diabet zaharat-hipertensiune-nefroză“, „glomeruloscleroză renală intercapilară hipertensivă“.*

Simptomatologie. Întregul tablou clinic este dominat de simptomele diabetului zaharat, aflat într-un stadiu avansat de evoluție, la care se adaugă, ca manifestări specifice sindromului Kimmelstiel-Wilson :

— hipertensiune arterială datorată instalării sclerozei renale ;

— diminuarea acuității vizuale, datorată retinopatiei diabetice.

Examenele biologice evidențiază :

— creșterea ureii sanguine ;

— proteinurie crescută, mai ales prin creșterea eliminării serinelor ;

— glicozurie moderată, în raport cu valorile inițiale.

Anatomie patologică. Examenele anatomopatologice și histochimice sînt singurele capabile să precizeze momentul evoluției diabetului zaharat în care apar modificările renale și oculare, dovedind totodată și marea asemănare dintre leziunile parenchimului renal și retinian. Leziunile microscopice de la nivelul rinichiului, reunite sub denumirea de „glomeruloscleroză renală intercapilară“, sînt numeroase și interesează glomerulii, tubii renali și arteriolele renale. Se constată :

— degenerescență fibrinoidă și hialină a membranei bazale glomerulare, care devine mult îngroșată și scindată în multe locuri ; lumenul capilarelor glomerulare este îngustat, iar în unele segmente este chiar obliterat ;

— degenerescență hialină a epiteliului tubular, cu creșterea conținutului de grăsimi neutre și colesterină (care intră în structura celulelor epiteliale tubulare) ;

— scleroza arteriolelor renale.

Examenul histopatologic ocular evidențiază numeroase microanevrisme, precum și manifestări exsudative și proliferative la nivelul retinei.

Evoluția și prognosticul sînt severe, datorită insuficienței renale progresive, cu uremie și sfîrșit letal.

Tratament. La tratamentul antidiabetic obișnuit, pe care de fapt îl urmează bolnavul, se asociază, în cazul apariției acestui sindrom, terapia corticoidă (supercortil, prednison) în doze mari (2 mg/kg/zi), în cură prelungită, pe o perioadă de 3—4 săptămîni.

Sub tratament glucocorticoid, simptomatologia renală se ameliorează considerabil, dar după întreruperea tratamentului recidivele sînt frecvente.

Corticoterapia nu influențează însă cu nimic evoluția retinopatiei diabetice.

Bibliografie

1. KIMMELSTIEL P., WILSON C. — *Amer. J. Path.*, 1936, 12, 45.
2. FANCONI G., WALLGREN A. (sub redacţia) — Manual de pediatrie, ed. a VII-a (traducere), Ed. medicală, Bucureşti, 1965, p. 735.
3. DOUSSET H., PLARD C. — Vademecum encyclopédique du médecin practicien, ed. a VII-a, Ed. Maloine, Paris, 1970, p. 1 364.

Kleine — Levin

Primele observaţii clinice au fost efectuate de către W. Kleine în anul 1925 la adulţi şi, ulterior, în anul 1936, de către M. Levin şi la copii. Sindromul denumit de atunci *„sindrom Kleine-Levin“* reprezintă asocierea constantă a unor episoade de hipersomnie recurentă, tulburări comportamentale, hipersexualitate şi polifagie.

Simptomatologie. Debutul bolii se situează de obicei între 12 şi 21 de ani, deşi sînt posibile cazuri şi înainte şi după această vîrstă. Sindromul apare în majoritatea cazurilor la indivizii de sex masculin (statistica lui R. Fresco şi colab. precizează că toate cele 58 de cazuri descrise pînă în anul 1971 au fost la indivizi de sex masculin) ; recent au fost descrise cazuri şi la copiii de sex feminin.

Hipersomnia reprezintă manifestarea clinică de debut a bolii. Episoadele de hipersomnie survin în accese (recurenţa somnului), declanşate de multe ori de factori infecţioşi, traumatici, în urma unui surmenaj fizic sau/şi intelectual ; uneori hipersomnia apare spontan, fără o cauză directă, evidentă. O dată instalat, somnul nu este prea profund, bolnavul prezentînd mişcări ale globilor oculari şi putîndu-se trezi cu uşurinţă ; somnul durează în medie între 16—20 de ore, dar un episod de hipersomnie poate dura, prin repetare zilnică, o perioadă de 9—10 zile.

Tulburările de comportament preced, coincid sau succed acceselor de hipersomnie. Comportamentul bolnavilor începe să se modifice, ei devin capricioşi la început, apoi apar modificări comportamentale variate şi severe :

— sînt fie anxioşi sau depresivi fie, din contră, agresivi ; sînt de obicei euforici, hiperexcitabili, dar pot trece cu uşurinţă la o stare depresivă ;

— amnezie sau stare de confuzie mintală, instalată după un acces de hipersomnie ;

— fenomene halucinatorii ;

— dislalie pasageră.

Polifagie manifestată atît sub forma cantităţii alimentelor ingerate cît şi a ritmului meselor. În multe cazuri, polifagia însoţeşte numai primul episod de hipersomnie, lipsind în celelalte şi putînd reapare după o perioadă mare de timp. Polifagia este generală, apetitul fiind crescut pentru toate principiile alimentare, cu deosebire pentru hidraţii de carbon.

Hipersexualitatea se manifestă printr-un comportament hipersexual, la bolnavii ajunşi la pubertate, sub forma exhibiţionismului şi a absenţei sentimentului pudorii.

Examenele de laborator nu permit constatarea unor modificări bioumorale sau bacteriologice pozitive, constante.

Electroencefalograma este modificată în mod constant şi caracteristic, numai în perioadele de hipersomnie :

— la început, aspectul grafic este de „somn paradoxal“ ;

— urmează o perioadă de „somn profund“ relativ scurtă ;

— apare apoi o dezorganizare a ritmului alfa, cu tendință la o lentoare a traseelor, pe fondul cărora apar elemente paroxistice, sub aspectul numeroaselor complexe undă-vîrf.

Etiopatogenia nu este lămurită. În explicarea apariției bolii s-au incriminat factori infecțioși sau unele tulburări endocrine ; ambele ipoteze nu explică însă întreaga simptomatologie a bolii.

Mai recent s-a incriminat o tulburare metabolică genetică în sinteza serotoninei, a dopaminei și triptofanului, confirmată prin canstatarea creșterii lor în LCR-ul provenit de la bolnavi. Dar este greu de lămurit cum o singură cauză poate produce concomitent tulburări metabolice ale unor substanțe biologice atît de variate ca structură chimică și ca loc de sinteză în organism.

Evoluția și prognosticul sînt totdeauna foarte bune. Vindecarea clinică definitivă survine după 5—6 ani de evoluție.

Episoadele de hipersomnie devin din ce în ce mai rare ; tulburările de comportament se atenuează treptat, iar celelalte tulburări clinice dispar de obicei în următorii ani ai instalării pubertății.

Tratamentul este numai simptomatic și constă în combaterea hipersomniei prin administrare fie de amfetamine fie a unor derivați de cofeină, în timpul accesului de hipersomnie.

Nu există un tratament eficient între crize și nici care să prevină apariția lor.

Bibliografie

1. KLEINE W. — *Mschr. Psychiat. Neurol.*, 1925, 57, 285.
2. CRITCHLEY M. — *Brain*, 1962, 85, 627.
3. FRESCO R., GIUDICELLI S., POINSO Y. — *Ann. Med. Psychol.*, 1971, 1, 625.
4. CHILES J. A., WILKUS R. J. — *Dis. Nerv. Syst.*, 1976, 37, 647.
5. BILLARD C., PONSOT G., LYON G., ASFEL G. — *Arch. franç. Péd.*, 1978, 35, 4, 425.

Klinefelter

În anul 1942 H. F. Klinefelter individualizează, din marea familie a afecțiunilor disgenetice, un sindrom datorat anomaliilor cromozomilor sexuali, caracterizat clinic prin hipertrofie staturală, ginecomastie, hipogenitalism și debilitate mintală, biologic prin secreție excesivă de hormoni gonadotropi iar genetic prin existența de cromozomi X sau Y suplimentari.

Sindromul este cunoscut și sub denumirile : *„sindrom Klinefelter-Reinfenstein-Albright"*, *„sindrom de hipogonadism hipergonadotrop"*.

Simptomatologie. Deși anomaliile sindromului sînt prezente de la naștere, ele devin evidente mai ales în perioada pre- și pubertară.

— *Hipertrofie staturală.* Bolnavii au talie înaltă, constatată încă din copilărie, cu extremități lungi, gracile.

— *Ginecomastie.* Dezvoltarea exagerată a sînilor, mai ales la pubertate, poate fi de multe ori prima manifestare clinică a sindromului.

— *Caracterele sexuale primare și secundare* se dezvoltă variabil. Există cazuri în care procesul de sexualizare se dezvoltă normal, singura manifestare clinică evocatoare fiind atrofia testiculară ; în alte cazuri se constată eunucoidism tipic (cu infantilism genital, cu sau fără criptorhidie). Indiferent de gradul de sexualizare, în toate cazurile testiculele sînt mici și moi. În plus se mai constată :

— sterilitate și uneori și impotență sexuală ; se consideră astăzi că circa 3% din cazurile de sterilitate masculină se datorează acestui sindrom ;

— inserția de tip feminin a pilozității frontale (de tip „concav") ;

— anorhidie sau criptorhidie uni- sau bilaterală ; scrot anormal ;

— hipospadias ;

— hipoplazia organelor genitale externe, de regulă penisul nedepășind 5 cm în lungime.

— *Deficit intelectual* de intensitate variabilă și comportament sexual aberant, mergînd de la ușoare tulburări de memorie pînă la oligofrenie. Sînt însă citate cazuri cu dezvoltare psihică normală. Se apreciază că circa 1—2% din cazurile de întîrziere mintală la băieți se datorează sindromului Klinefelter. Bolnavii prezintă de multe ori stare de nervozitate, anexietate, depresiune psihică și complexe de inferioritate, care merg pînă la manifestări schizoide.

Tulburările de comportament se fac remarcate în special după școlarizarea copilului, cînd mai ales la o observație atentă și competentă se constată o instabilitate caracterială, dificultate în fixarea atenției, agresivitate crescută.

Alte manifestări clinice inconstante :

— îmbătrînirea prematură ;

— obezitate ginoidă cu hipotrofie musculară („distrofie miotonică") ; pilozitate pubiană feminină ;

— osteoporoză generalizată, tardivă ;

— anomalii ale corpurilor vertebrale ;

— arterioscleroză precoce ;

— enurezis ;

— incidență crescută a diabetului zaharat (asociat în circa 25% din cazuri, după Șt. Milcu și colab.).

Deși unele semne clinice apar cu mult înainte, diagnosticul se pune de obicei după pubertate.

La copilul mic, pe prim plan se află anomaliile genitale (criptorhidie bilaterală ; scrot puțin dezvoltat) și întîrziere psihică. La copilul mare, ginecomastia este manifestarea clinică evidentă și caracteristică.

În afara formei clinice comune descrise s-au mai semnalat :

— forme fruste, oligosimptomatice ;

— forme asociate cu deficit intelectual constant și sever (oligofrenie) ;

— forme asociate cu mongoloidism ;

— forme în care se asociază și anomalii genitale (epistadias ; hipospadias vulviform), cunoscute și sub denumirea de *„sindrom Reifenstein"* (vezi acest sindrom).

Examenele biologice evidențiază în mod constant :

— eliminare crescută de hormoni gonadotropi hipofizari (FSH) ;

— nivel urinar normal sau ușor scăzut al 17-cetosteroizilor și al testosteronului ;

— hipercolesterolemie ;

— metabolism bazal scăzut (inconstant întîlnit) ;

— hiperglicemie (în cazurile asociate cu diabet zaharat).

Electroencefalograma indică, în general, modificări ale activității cerebrale de tipul disritmiilor lente ; uneori, mai ales la copiii mici, apar trasee cu aspect de epilepsie lentă.

Anatomie patologică. Singurul organ, profund afectat de procesul patologic, este testiculul. Leziunile lui constau în disgenezia tubilor seminiferi, cu reducerea sau chiar absența celulelor germinale ; ele explică spermatogeneza diminuată sau chiar absentă. Numeroşi tubi seminiferi apar sclerohialinizaţi ; alţii conţin numai celule Sertoli şi celule Leydig hiperplaziate, de tip adenomatos. Anomaliile morfopatologice testiculare se menţin în stare latentă pînă la pubertate, cînd devin evidente şi cu caracter rapid evolutiv spre atrofia tubilor seminiferi şi a organului în întregime.

Etiopatogenie. Sindromul Klinefelter este o anomalie genetică determinată de prezenţa unor aberaţii cromozomiale (disomie sau polisomie X la copiii de sex masculin). În marea majoritate a cazurilor, bolnavii prezintă 47 de cromozomi (în loc de 46) iar formula cromozomală sexuală este XXY în loc de XX (la indivizii de sex feminin) şi XY (la indivizii de sex masculin) ; apare mult mai frecvent la sexul masculin. Sindromul Klinefelter constituie anomalia cea mai frecventă din întreaga patologie determinată de aberaţiile cromozomilor. Frecvenţa sindromului este de 1 la 500 băieţi (Fanconi), 1/400 (K. Moore) sau 1/1 000 (A. Prader) din întreaga populaţie luată întîmplător ; de 4—5 ori mai mare în rîndul bolnavilor cu diverse grade de deficit intelectual. În ultimul timp s-au descris numeroase variante de structură şi număr ale cromozomilor sexuali. Numărul cromozomilor variază între 44 şi 49 : există forme cu cromozomi sexuali supranumerari — XXYY, XXXY ; există şi mozaicuri XX/XXY, XY/XXY/XXYY ; asociere cu trisomia 21. În general, cele mai mari anomalii cromozomale coincid cu cele mai severe manifestări clinice ale sindromului. Studiul cromatinei sexuale a permis individualizarea a două categorii de bolnavi : cu cromatină sexuală pozitivă (adevăratul sindrom Klinefelter) şi cu cromatină sexuală negativă, dar cu aceleaşi manifestări clinice şi hormonale ca în primul caz (pseudosindrom Klinefelter). Aceasta se explică prin faptul că la circa 80% din băieţii bolnavi, cromatina sexuală este prezentă, aşa cum este în mod normal la sexul feminin.

Ereditatea pare că nu joacă nici un rol în apariţia sindromului ; în schimb poate interveni vîrsta înaintată a mamei.

Evoluţia şi prognosticul sînt rezervate. Datorită impotenţei sexuale şi sterilităţii, bolnavii capătă complexe de inferioritate, uneori atît de severe şi obsedante, încît pot duce la o adevărată schizofrenie, cu atît mai mult cu cît şi aşa ei prezintă, în general, sub o formă sau alta, într-un grad mai mare sau mai mic, unele tulburări psihice.

Chiar înainte de perioada pubertară, aceşti bolnavi au dificultăţi de şcolarizare şi de adaptare socială.

Tratament. Problema terapiei sindromului Klinefelter nu este rezolvată încă ; ea are numai caracter simptomatic şi este îndreptată, în special, împotriva sterilităţii, ginecomastiei şi a tulburărilor psihice, deoarece acestea sînt manifestările clinice cele mai supărătoare pentru bolnav.

Dacă sterilitatea este totuşi un fenomen ireversibil, insuficienţa androgenă, responsabilă de lipsa sau de insuficienta dezvoltare a caracterelor sexuale secundare, poate fi influenţată prin tratament hormonal.

Se insistă din ce în ce mai mult, în ultimul timp, asupra depistării sindromului înainte de vîrsta de 10 ani, pentru a se institui un tratament hormonal (testosteron) capabil, atunci cînd este aplicat precoce şi la timpul optim, să ducă la o dezvoltare morfologică ulterioară foarte aproape de normalul vîrstei şi la o mai bună adaptare socială a bolnavilor.

Tratamentul substitutiv cu testosteron, aplicat precoce (de la vîrsta de 10 ani) reuşeşte să preintîmpine apariţia ginecomastiei, să amelioreze într-o măsură satisfăcătoare tulburările de comportament, dar nu reuşeşte sa influenţeze favorabil atrofia testiculară.

Terapia cu hormonii androgeni (testosteron) este indicată în toate cazurile, indiferent de vîrstă ; cele mai bune rezultate se obţin însă atunci cînd este aplicată în perioada presupusă a pubertăţii.

Se administrează : testosteron 25 mg, i.m., de 2 ori pe săptămînă, timp de 3—4 luni, sau 200 mg, i.m., o dată la 4 săptămîni, timp de 5—6 luni; testolent, între 5—100 mg, i.m., o dată pe lună, timp de 4—5 luni.

Rezultatele tratamentului de substituţie cu hormoni androgeni sînt favorabile asupra unor componente ale tabloului clinic al sindromului : creşte tonusul general ; dispar unele stări depresive sau obsesive ; se frînează creşterea excesivă ; se stimulează afectivitatea şi erotismul ; se favorizează masculinizarea corpului (cresc masele musculare, se dezvoltă caracterele sexuale secundare).

Ginecomastia retrocedează, dar poate reapărea după întreruperea tratamentului.

Spermatogeneza şi implicit fecunditatea acestor bolnavi nu sînt influenţate de acest tratament.

Tratarea tulburărilor psihice prin medicaţia androgenă, deşi provoacă o oarecare ameliorare, trebuie instituită cu mare prudenţă, deoarece se obţine implicit şi stimularea sexualităţii, lucru nedorit la debilii mintali. Se pot administra în schimb substanţe medicamentoase cu acţiune tonică şi trofică asupra SNC (acid glutamic ; lecitine ; vitamine). Un rol important revine psihoterapiei, în privinţa înlăturării complexului de inferioritate de care suferă cei mai mulţi bolnavi şi a afirmării personalităţii lor. În plus, tinerii vor fi îndreptaţi către o meserie corespunzătoare gradului lor de dezvoltare intelectuală.

Ginecomastia şi eventualele defecte genitale se corectează pe cale chirurgicală ; extirparea glandelor mamare corectează definitiv ginecomastia.

Bibliografie

1. KLINEFELTER H. F., REIFENSTEIN H. C., ALBRIGHT F. — *J. Clin. Endocr. Springfield*, 1942, 2, 615.
2. BISOPH P. M. F., POLANI P. E. — *Lancet*, 1960, 2, 928.
3. DAVIDENKOVA E. (sub redacţia) — Bolile cromozomiale ale omului (traducere). Ed. medicală, Bucureşti, 1966, p. 98.
4. MILCU ŞT M., MĂICĂNESCU-GEORGESCU M. — Andrologie clinică, Ed. Academiei R.S.R., Bucureşti, 1970, 237.
5. PLAINFOSSÉ B. — *Méd. Infant.*, 1970, 5, 411.
6. IONESCU AMZA G. (sub redacţia) — Vademecum terapeutic, Ed. medicală, Bucureşti, 1971, 521.
7. MAMELLE C. J., DUTRUGE J., GILLY R. — *Pédiatrie (Lyon)*, 1972, 72, 8, 851.
8. DESPRÈS P., NATHANSON M., PLAINFOSSÉ B., ALLANCAN C., SERINGE PH. — *Ann. Pédiat.*, 1973, 20, 11, 781.
9. GEORMĂNEANU M. — Pediatrie, Ed. didactică şi pedagogică, Bucureşti, 1978, p. 41.

Klippel — Feil

Sindromul descris în anul 1912 de către M. Klippel și A. Feil este caracterizat prin sudarea ultimelor vertebre cervicale cu primele vertebre toracale, asociat cu numeroase alte anomalii de dezvoltare ale sistemelor osos și nervos.

Aceleași anomalii apar deseori în literatura medicală sub numeroase sinonimii : *„sindromul reducerii numerice vertebrale cervicale“*, *„sudarea congenitală a vertebrelor cervicale“*, *„sinostoza vertebrală cervicală“*, *„gîtul scurt congenital“*.

Simptomatologie.

Manifestări ale sistemului osos :

— sinostoza vertebrelor cervicale, prezentă de la naștere, este manifestarea caracteristică și constantă care pune și diagnosticul de certitudine ; vertebrele cervicale sînt reduse numeric, prin fuzionare în blocuri vertebrale comune cu cele toracale, așa încît gîtul acestor bolnavi este foarte scurt și cu mobilitate redusă (conferind acestora aspectul de „om fără gît“ și de „gît imobil“) ; în formele mai puțin severe se constată numai lărgirea unor vertebre cervicale sau existența unor hemivertebre, cu gaură intervertebrală mică ;

— cifoză, scolioză cervicală sau torticolis, secundare sinostozei vertebrelor cervicale ;

— spina bifida cervicală, cu sau fără meningocel ;

— asimetrie craniofacială ; malformații ale bazei occiputului ;

— malformații costale și digitale ;

— fisuri ale bolții palatine ;

— scapule în poziție înaltă (malpoziția Sprengel).

Manifestări neurologice datorate numeroaselor anomalii osoase ; rareori apar independent de acestea. Mai frecvent întîlnite sînt :

— dureri pornite din regiunea coloanei cervicodorsale, iradiate în membrele superioare, determinate de compresiunea exercitată asupra rădăcinilor nervoase sau chiar direct asupra măduvei spinării, fie prin hernierea discului intervertebral fie prin creșterea corpului vertebral ;

— paralizia nervului oculomotor extern ;

— manifestări cerebeloase : tulburarea echilibrului ; nistagmus ;

— hemiplegie spastică ;

— hidrocefalie ;

— convulsii ;

— tulburări auditive (de cauză neurogenă).

Alte manifestări clinice asociate :

— implantare joasă a părului capului (coborînd pînă sub linia biacromială) ;

— hipoplazia mușchilor trapezoidali sau pectorali ;

— omoplați foarte ridicați ;

— facies inexpresiv ;

— întîrzierea dezvoltării psihice (mai mult „aparentă“ decît reală) ;

— excepțional se poate asocia și sindromul Arnold-Chiari (vezi acest sindrom).

Examenul radiografic al sistemului osos permite observarea cu ușurință a fuziunilor intervertebrale cervicodorsale sau prezența de hemivertebre.

Examenul anatomopatologic evidențiază suduri parțiale sau în totalitate între două sau mai multe vertebre cervicale și dorsale.

După intensitatea și localizarea anomaliilor vertebrale s-au descris 3 forme ale sindromului Klippel-Feil :

Tipul I, cu fuzionarea masivă a vertebrelor cervicale, rezultînd un bloc osos.

Tipul II, cu fuzionarea a 2—3 vertebre cervicale sau toracale.

Tipul III, cu fuzionarea a cîte 2 vertebre (cervicală + dorsală sau dorsală + lombară).

În afara anomaliilor vertebrale se mai constată :

— prezența unor tumori medulare (angiolipoame) ;

— lobi pulmonari supranumerari ;

— persistența găurii ovale cardiace ;

— formațiuni chistice de-a lungul tubului digestiv.

Forme clinice particulare. Pornind de la sindromul Klippel-Feil, în anul 1960, Wildervanck descrie un sindrom mai complex, caracterizat prin asocierea anomaliilor mai multor sindroame :

1. Sindrom Klippel-Feil.
2. Sindrom Turk-Stilling-Daune (limitarea abducției globului ocular ; enoftalmie și vedere binoculară).
3. Surditate labirintică sau surdimutitate.

Sindromul descris de către Wildervanck este excepțional de rar întîlnit în practica medicală (se cunoșteau pînă în anul 1970 doar 20 de cazuri, din care 10 la bolnavii de sex feminin).

Există tendința ca în sindromul Klippel-Feil să fie înglobat un alt sindrom, *„sindromul Sprengel“*, caracterizat clinic prin : scapule mici și sus-situate (uni- sau bilateral) ; limitarea mișcărilor umerilor și ale coloanei vertebrale ; asimetria umerilor, torticolis ; cifoscolioză ; sinostoze costale ; sutura sau dehiscența corpurilor vertebrale.

Etiopatogenie. Etiologia este necunoscută. Sindromul Klippel-Feil are caracter congenital (fiind totdeauna evident de la naștere) și familial. Se crede că este vorba de o tulburare de segmentare foarte timpurie, în cursul vieții intrauterine, care determină apariția tuturor anomaliilor, deoarece somitele cervicale sînt deja distincte încă de la sfîrșitul celei de a IV-a săptămîni de gestație. Datorită dezvoltării insuficiente a segmentelor vertebrale cuprinse în osul occipital, etajul posterior al bazei craniului se micșorează, determinînd în mod secundar apariția anomaliilor vertebrale subiacente.

Faptul că uneori sînt întîlnite și formațiuni chistice intestinale asociate anomaliilor coloanei vertebrale dovedește că tulburarea primitivă, apărută sub influențe necunoscute încă, a acționat încă din timpul desprinderii coardei dorsale de intestinul primitiv.

Sindromul Klippel-Feil nu este o raritate în patologia medicală ; frecvența sa în populația generală este apreciată la 70‰. Dintre cele 3 tipuri anatomopatologice, tipul II este mai frecvent, fuzionînd mai ales vertebrele a II-a și a III-a cervicale ; tot cu frecvență mai crescută este întîlnită fuzionarea atlasooccipitală.

Toate cele 3 tipuri sînt condiționate genetic astfel :

— tipul I și III se transmit după modul autosomal recesiv ;

— tipul II este condiționat de o mutație cu transmitere autosomal dominantă.

Riscul empiric calculat este relativ crescut : riscul recurențial într-o familie în care există un afectat este de 1/2.

Evoluția și prognosticul sînt relativ bune. Toate anomaliile existente influențează în mică măsură capacitatea funcțională a aparatelor și sistemelor bolnavilor, încît ei se pot încadra (cu mici dificultăți) în viața socială.

Tratament. Nu există tratament etiopatogenic. Tratamentul simptomatic se instituie ori de cîte ori manifestările clinice ajung să determine o suferință acută a bolnavului.

Bibliografie

1. KLIPPEL M., FEIL A. — *Nouv. iconogr. Salpêtrière (Paris)*, 1912, 25, 223.
2. GUNDERSON C., GREENSPAN R. H., GLASER G. M., LUBS H. A. — *Medicine*, 1967, 46, 6, 491.
3. MICHIE I., CLARK M. — *Arch. Neurol. (Chicago)*, 1968, 18, 241.
4. AITA A. J. — Manifestări neurologice în bolile generale (traducere), Ed. medicală, Bucureşti, 1968, p. 612.
5. KREINDLER A. — Neurologia, vol. I, Ed. Academiei R.S.R., Bucureşti, 1971, 274.
6. GEORMĂNEANU M., ROŞIANU S. — Patologia sugarului şi copilului mic, Ed. medicală, Bucureşti, 1975, p. 194.
7. MAXIMILIAN C., DUCA-MARINESCU D. — Sfatul genetic, Ed. Scrisul Românesc, Craiova, 1977, p. 141.

Klippel — Trénaunay

Sindromul descris de către M. Klippel împreună cu P. Trénaunay în anul 1900 este o facomatoză, caracterizată prin asocierea constantă : angiom superficial craniofacial + varice ale membrelor + macromelie.

Deşi în cele mai multe publicaţii sindromul poartă numele celor doi autori, el mai apare şi sub numeroase sinonimii : *„sindrom Weber“*, *„sindrom Parkes-Weber“*, *„sindrom Ollier-Klippel-Trénaunay“*, *„hemangiectazia hipertrofică Parkes-Weber“*, *„nevi varicoşi hipertrofici“*, *„sindrom angioosteohipertrofic“*, *„gigantism parţial“*, *„nevi hipertrofianţi Bor“*, *„nevi osteohipertrofici“* şi *„hipertrofia hemangiectatică“*.

Simptomatologie. Angiomatoza este leziunea caracteristică şi constantă a sindromului Klippel-Trénaunay. Angioamele sînt de obicei foarte întinse, cu dispoziţie metamerică, cu limite mai mult sau mai puţin nete, de culoare violacee. Prezente de la naştere, se pot extinde rapid, ducînd la deformări ale părţilor moi sau chiar ale osului ; ele sînt veritabile tumori vasculare difuze, interesînd diverse teritorii.

Angiomatoza congenitală craniofacială manifestată sub forma unui angiom superficial (rezultat din dilatarea venelor şi hipertrofia ţesuturilor moi), plan sau varicos. Angiomatoza este mai mult venoasă decît arterială ; apare la sugar şi la copilul mic, pe tegumentele şi mucoasele feţei (pleoape, mucoasa cavităţii bucale), ca nevi cafenii sau roşii şi, rareori, ca dermatoame cianotice. Uneori apar şi angioame cu localizare cerebrală, responsabile de unele manifestări neurologice ca : fatigabilitate ; tulburări neurovegetative : sudoraţie abundentă ; hiperemie bruscă a feţei ; întîrzierea dezvoltării psihice.

Angiomatoza congenitală profundă a membrelor manifestată sub formă de varice, anevrisme cavernoase sau hemangioame, localizate de obicei numai la unul din membre. Aceste anomalii vasculare sînt variabile ca număr şi întindere ; ele apar precoce (de obicei de la naştere) şi sînt însoţite de un edem local voluminos. Cea mai frecventă localizare este la membrele inferioare şi aici, mai ales pe traiectul venei poplitee (în special în spaţiul popliteu).

Macromelie localizată la membrul afectat pe procesul angiomatos. Acest aşa-zis „gigantism parţial“ este datorat atît hipertofiei în lungime, şi mai puţin în grosime, a oaselor lungi ale membrului respectiv, cît şi hipertrofiei structurilor moi subiacente ; apare de obicei la sugar şi chiar la nou-născut, rar la copilul mic şi este însoţită de modificări trofice locale.

Datorită inegalităţii — există diferenţe de 5—10 cm între lungimea segmentelor — membrelor inferioare (în cazul localizării macromeliei la acest nivel), apar tulburări în mers, în staţionare, precum şi leziuni artrozice secundare.

Varicele apar precoce, sînt localizate unilateral, de partea membrului hipertrofiat. Pot fi prezente de la naştere ca mici verucozităţi sau, mai tîrziu, ca dilataţii venoase superficiale, mari, difuz localizate. Procesul varicos se accentuează sub influenţa unor factori fiziologici : o dată cu mersul, la pubertate sau cu ocazia sarcinii la tinerele femei. Deseori se instalează şi tulburări trofice locale care duc la apariţia precoce de ulcere varicoase, hiperhidroză şi hipertermie locală, piele atrofiată, lucioasă, păr rar, friabil.

Inconstant se asociază numeroase alte anomalii :

— limfatice : puseuri limfangitice ; limfedem sever ;

— venoase : fistule arteriovenoase ; stenoze vasculare ;

— osteoarticulare : sindactilie ; megadactilie ; falange supranumerare sau, din contră, absente ; luxaţie congenitală de şold, spina bifida ;

— cutanate : adenoame sebacee ; *„cutis marmorata teleangiectatica"* ;

— anomalii cardiace ;

— agenezie renală sau uropatie obstructivă ;

— anomalii neurologice : macrocefalia cu asimetria feţei constituie una din anomaliile cervicocerebrale cele mai frecvente ; excepţional macrocefalia este unilaterală. Frecvenţa crescută a acestor anomalii craniene impune necesitatea efectuării pneumoencefalografiei gazoase sau/şi angiografia cerebrală, în toate cazurile de sindrom Klippel-Trénaunay cu macrocefalie.

Radiografia scheletului osos confirmă alungirea şi îngroşarea oaselor lungi ale membrului afectat.

Flebografia pune în evidenţă staza venoasă existentă deasupra obstacolului ; uneori vena poate fi comprimată prin elemente anatomice normale, dar în poziţie anormală sau chiar de către unele formaţiuni anatomice patologice, cum ar fi bridele fibrovasculare congenitale ale venei poplitee şi uneori femurale. În cazuri rare evidenţiază agenezii vasculare profunde sau angioame mari, localizate într-un segment de membru, în creier sau în plămîni.

Arteriografia evidenţiază fistule arteriovenoase tronculare şi uneori chiar microfistule, sub forma unor zone vasculare intens şi rapid opacifiate, cu circulaţie colaterală bogată.

Limfografia este de regulă normală.

Examenul anatomopatologic pune în evidenţă anevrisme, tumori angiomatoase plexiforme, flebarteriectazii sau anomalii ale sistemului venos profund (obliterarea sau îngustarea lumenului venos). În general, sistemul arterial este indemn sau puţin afectat de procesul angiomatos.

Se disting 3 tipuri de angiodisplazii, care se pot întîlni izolate sau asociate în sindromul Klippel-Trénaunay.

1. Fistule arteriovenoase congenitale multiple, cu calibru mare, ce se pot prezenta sub formă de hemangioame sau cavernoame, fistule reticulare sau fistule tronculare.

2. Malformaţii ale venelor profunde, fie sub forma ageneziei sau hipoplaziei unui segment sau a unei întregi căi venoase profunde, fie a unei stenoze localizată cu predilecţie la vena poplitee, datorată unor bride fibroase extravasculare sau îngustării lumenului venos.

3. Flebodisplazii manifestate sub forma unei reţele anormale vasculare, ce formează hemangioame cavernoase sau varice diseminate.

O formă clinică mai deosebită a sindromului Klippel-Trénaunay este aşa-numitul (de către unii autori) sindrom Parkes-Weber, în care participă alături de sistemul venos şi sistemul arterial, prin existenţa anastomozelor arteriovenoase directe şi a unor hemangioame.

Studii comparative, între sindromul Klippel-Trénaunay şi sindromul Sturge-Weber-Krabbe, au demonstrat că între acestea nu există deosebiri importante, aşa încît ambele sindroame ar putea fi incluse într-unul singur.

În afara formelor complete ale sindromului s-au descris şi numeroase forme clinice, incomplete, în care predomină unul sau altul din semnele majore ale simptomatologiei:

— forme varicoase ;

— forme „neviforme“ (existînd un angiom izolat) ;

— forme osteohipertrofice.

Există însă şi forme „disociate“ sau „alternante“ în care semnele clinice esenţiale interesează regiuni diferite ale organismului : forme bilaterale, hemicorporale, cefalice.

Etiopatogenie. Anomaliile vasculare congenitale din cadrul sindromului se încadrează în rîndul facomatozelor şi sînt datorate unei disembrioplazii vasculare, localizate la întregul sistem arteriovenos al feţei şi al extremităţilor dar cu deosebire în sistemul superficial al feţei şi cel profund al membrelor.

Consecinţa tulburării dezvoltării embrionare a sistemului vascular este apariţia unor anomalii morfologice constînd în :

— bride fibroase sau traiecte anormale ale unor muşchi, tendoane, teci fibroase sau artere, care prin comprimarea venelor determină scăderea debitului venos circulator şi, implicit, instalarea insuficienţei venoase cronice ;

— agenezia venelor profunde, pe porţiuni mai mari sau mai mici.

În mod compensator, circulaţia profundă este suplinită de hipertrofia sistemului venos superficial, cu dezvoltare de varice.

Cu timpul, insuficienţa circulatorie venoasă devine cronică şi determină, în mod secundar, apariţia edemelor ortostatice, hiperpigmentaţie şi ulceraţii trofice.

Datorită aportului curent crescut de sînge (determinat de vascularizaţia bogată locală, la nivelul membrului afectat de procesul angiomatos) şi hiperoxigenării locale (datorită circulaţiei venoase mult încetinite), se produce hipertrofia globală (atît a componentei osoase cît şi a părţilor moi) a membrului respectiv ; hipertrofia osoasă se realizează prin accelerarea creşterii la nivelul cartilajelor de conjugare.

Sindromul Klippel-Trénaunay apare de obicei în primul an de viaţă sau în prima copilărie şi, mai rar, la copilul mai mare ; are caracter ereditar (excepţional de rar şi familial) şi se transmite după modul autosomal dominant, neregulat. Există numeroase cazuri apărute sporadic şi în care ancheta familială nu furnizează date despre eventuala apariţie a acestui sindrom la ascendenţi.

În afara anomaliilor congenitale s-au descris şi cazuri dobîndite, prin leziuni vasculare, la copii după traumatisme ale membrelor inferioare. Manifestările clinice, în aceste cazuri, sînt identice cu cele din sindromul congenital.

Evoluţie şi prognostic. Fără tratament corespunzător, inegalitatea membrelor prin macromelie unilaterală duce la apariţia unor complicaţii severe : extensia formaţiunilor nervoase principale ale membrului afectat ; anomalii articulare şi vertebrale însoţite de tulburări funcţionale importante (mers dificil, obositor). Frecvent apar însă complicații severe, care pot întuneca prognosticul bolii :

— hemoragii mari, prin ruperea angiomului ; hemoragia se produce la început în interiorul hemangiomului apoi, prin ulcerarea peretelui, și în afara lui ; sînt foarte grave prin volumul lor mare și prin posibilele recidive ;

— tromboze vasculare superficiale sau profunde prin staza venoasă prelungită ;

— edem, dermită, ulcerații cutanate întinse ;

— insuficiență cardiacă (excepțional).

Complicațiile bolii, cele care pot influența și evoluția imediată și prognosticul tardiv, apar mai des în perioadele pubertății, de sarcină și la menopauză.

Tratament. Singurul tratament eficace este cel chirurgical. Este indicat a se aplica, pe cît posibil, înainte de apariția hipertrofiei osoase și constă în înlăturarea obstacolului existent în circulația venoasă (secționarea bridelor, a tecilor fibroase sau a altor cauze de compresiune vasculară) înainte sau la începutul instalării insuficienței venoase periferice cronice. Fistulele arteriovenoase, dacă sînt abordabile chirurgical, pot fi ligaturate, consecințele nefavorabile dispărînd prin aceasta.

În cazul ageneziei vasculare, tratamentul este inoperant.

Intervenția chirurgicală pentru înlăturarea varicelor este contraindicată, deoarece excluderea sistemului venos superficial, cu rol compensator, poate agrava insuficiența venoasă ; în acest caz, purtarea ciorapilor elastici sau aplicarea pansamentelor compresive constituie singurele măsuri eficiente și utile bolnavului.

Inegalitatea membrelor, în afară de prejudiciul inestetic pe care îl aduce bolnavului, este și infirmizantă, împiedicîndu-i statica vertebrală și pelviană și prin aceasta mersul și ortostatismul prelungit. Din aceste motive intervenția ortopedică, de scurtare a lungimii membrului deformat, poate fi salutară. S-a încercat tot în acest scop, dar fără rezultate satisfăcătoare, iradierea nucleilor epifizari de creștere a membrului afectat, pentru a i se limita creșterea.

Leziunile cutanate pot beneficia de aplicare externă de zăpadă carbonică, dar numai dacă nu sînt prea întinse și profunde.

Tuturor bolnavilor li se recomandă un regim de viață și de muncă în care să evite, pe cît posibil, poziția ortostatică prelungită.

Bibliografie

1. KLIPPEL M., TRÉNAUNAY P. — *Arch. gén. méd. (Paris)*, 1900, 3, 641.
2. GUERRA J., CARDAMONE E. — *Ann Derm. Syph. (Paris)*, 1963, 5, 596.
3. POULET J., RUFF F. — *Presse méd.*, 1969, 5, 163.
4. ROSENBERG D., FABRY J., MONNET O., MOULIN G. — *Méd. infant.*, 1972, 3, 215.
5. STEPHAN M., HALL B., COHEN M. Jr. — *J. Pediat.*, 1975, 87, 353.
6. ZONANA J., RIMOIN D. L., DAVIS D. C. — *J. Pediat.*, 1976, 89, 600.
7. NATALI J., BOESPFLUG O. — *Cah. méd.*, 1977, 2, 35, 2 005.
8. GVINN L., LEE A., PASTER B., SWENSSON E. — *Amer. J. Dis. Child.*, 1977, 131, 1, 89.
9. CALVANI M., LOMBARDO C., MADONNA V., NACCARATO A., ROSSELLI DEL TURCO C. — *Minerva Ped.*, 1978, 30, 9, 733.

Klotz

Sindromul descris de H. P. Klotz în anul 1964 reprezintă o formă clinică particulară de manifestare a amenoreei primare la tinerele fete. Sindromul este cunoscut adesea sub denumirea de *„sindromul ovarelor nefuncționale“*.

Simptomatologie.

Amenoreea primară constituie principala tulburare clinică pe care o prezintă fetele tinere.

Fizic impuber determinat de lipsa caracterelor sexuale secundare : lipsa sau slaba dezvoltare a pubertății pubiene, lipsa dezvoltării sînilor.

Inconstant se asociază :

— anomalii renoureterale ;

— aspect mongoloid al feței ;

— tulburări psihice, în special comportamentale (apatie, izolare, egoism, irascibilitate).

Examenele de laborator demonstrează că titrul urinar de foliculostimuline este normal (variațiile normale fiind între 5—25 U) iar excreția de estrogeni absentă.

Dozarea eliminării urinare a steroizilor ovarieni începe să fie înlocuită astăzi cu dozarea lor plasmatică, ale cărei rezultate sînt nu numai exacte, dar și semnificative pentru o disfuncție ovariană.

Testul la Clomifen, prin care se explorează capacitatea hipofizară de sinteză și excreție de gonadotrofine este negativ.

Testul la dexametazon (pentru evaluarea funcției luteinice cît și a funcției androgenice a ovarului) este de asemenea negativ.

Examenul anatomopatologic evidențiază macroscopic ovare mici, albe, netede, sidefii. Histologic se constată numeroși foliculi primordiali, care nu ajung la maturație nici spontan, nici sub influența tratamentului cu gonadotrofină.

Etiopatogenie. Sindromul Klotz, întîlnit la tinerele fete, se caracterizează printr-o anomalie organică și funcțională congenitală a ovarelor ; cauza care determină aceste anomalii nu a fost precizată încă. Faptul că bolnavele prezintă, pe lîngă anomaliile ovariene, și alte leziuni distrofice (renale, craniofaciale) și tulburări neuropsihice, sugerează posibilitatea originii hipotalamice a sindromului. Tulburările existente în funcția hipotalamusului provoacă, pe cale nervoasă, o insensibilitate ovariană la gonadostimulinele secretate în cantitate normală. Totuși aceste ovare sînt capabile să răspundă la stimulare puternică cu doze mari de gonadostimuline, printr-o ovulație pasageră.

În majoritatea cazurilor cercetate, cariotipul a fost normal ; s-a citat totuși un caz, cu mozaicism XX/XO. Caracterul familial a fost dovedit în cîteva cazuri.

Evoluția este nefavorabilă, deoarece chiar cu tratament, maturarea organică și funcțională ovariană nu se obține iar infertilitatea ulterioară este regula.

Tratamentul este substitutiv hormonal dar efectul său este pasager.

Bibliografie

1. NETTER A., DEBRUX J., KLOTZ H. P. — *Cah. Coll. Méd. Hôp. Paris*, 1965, 6, 547.
2. VAGUE J. — *Gaz. Méd. France*, 1966, 73, 9, 2 003.
3. FILIPESCU I., BÎRLOIU R., MATEȘ V., PREOTEASA C., ORĂDEANU L. — Ginecologie infantilă, Ed. medicală, București, 1969, p. 128.
4. BELAISCH J. — *Rev. Prat.*, 1975, 25. 19, 1 439.

Krause

În anul 1946 C. A. Krause descrie una din formele de manifestare clinică a displaziei encefalooftalmice, realizînd un ansamblu plurimalformativ la nou-născuţi, cu evoluţie rapid letală. De la data descrierii, aceste anomalii mai apar şi sub numeroase alte denumiri: *„sindrom Krause-Reese“*, *„sindrom Reese-Blodi“*, *„displazia Reese“*, *„displazia retiniană“* şi *„displazia congenitală encefalooftalmică“*.

Simptomatologie.

Anomalii craniocerebrale :

— hidrocefalie importantă ; microcefalie cu hipoplazia creierului ;

— displazia cerebelului cu instalarea sindromului Arnold-Chiari ;

— arieraţie mintală consecutivă hipoplaziei cerebrale.

Anomalii oculare :

— microoftalmie bilaterală ;

— displazie retinoiriană bilaterală sau fibroplazie retrolenticulară cu apariţia unor formaţiuni de ţesut conjunctiv în corpul vitros, situate mai ales posterior de cristalin ;

— retracţia irisului prin sinechii ; colobomă iriană (rareori) ; amauroză ; hemoragii intraoculare ; cataractă ducînd cu timpul la cecitate ; atrofia nervului optic (rareori).

Alte anomalii asociate inconstant :

— pulmonare : aplazie, hipoplazie sau atelectazie pulmonară primară ;

— cardiace : defecte septale ; valvulopatii aortice ;

— urogenitale : chisturi renale sau ovariene ; fimoză şi criptorhidie ;

— digestive : stenoză pilorică ; atrezie duodenală ; hipoplazia sau atrezia veziculei biliare ; cec mobil ; hepatomegalie ;

— osoase : „gură de lup“ ; micrognaţie ; sin- sau/şi polidactilie ; distrofia coloanei vertebrale cu scolioză.

Etiopatogenie. Etiologia este necunoscută. Patogenia sindromului pare a fi explicată printr-o suferinţă fetală în primele săptămîni de gestaţie. Din punct de vedere genetic se pare că este vorba de o trisomie 13, deşi argumente hotărîtoare nu au fost aduse în sprijinul acestei supoziţii. În unele cazuri s-a dovedit caracterul familial, cel puţin al unora din anomaliile multiple prezentate în tabloul clinic al sindromului.

Evoluţie şi prognostic. În cele mai multe cazuri, evoluţia este rapid letală, rareori copiii depăşind vîrsta de sugar şi, excepţional, pe cea de copil mic.

Tratament. Multitudinea, diversitatea şi severitatea anomaliilor (dintre care unele vitale pentru organismul copilului) fac inoperante orice încercări terapeutice medicale sau chirurgicale.

Bibliografie

1. KRAUSE A. C. — *Amer. Arch. Ophth.*, 1946, 36, 387.
2. SARAUX H. — *Arch. Opht. (Paris)*, 1964, 24, 581.
3. LEIBER B., OLBRICH G. — Die klinischen Syndrome, Band I, Ed. Urban şi Schwarzenberg, München-Berlin-Viena, 1966, p. 613.

Kugel — Stoloff

Sindromul pe care îl descriu în anul 1933 A. M. Kugel şi G. E. Stoloff, cunoscut şi sub numele de *„hipertrofie congenitală idiopatică a cordului“*, *„hipertrofie şi dilataţie congenitală idiopatică a inimii“* şi de

„miocardoză cu depunere de grăsimi de origine necunoscută", reprezintă o cardiopatie congenitală gravă a sugarului din primele luni de viață, cu sfîrșit adesea letal.

Simptomatologie. Manifestările clinice apar la sugar încă din primele zile de viață și se intensifică progresiv, realizînd tabloul clinic al unei insuficiențe cardiorespiratorii. Bolnavii prezintă :

— dispnee cu respirație apneustică ;

— tahicardie paroxistică ;

— matitate cardiacă mult mărită în toate diametrele ;

— suflu sistolic (inconstant) la vîrful inimii ;

— cianoză, la început periorală, apoi și la extremități.

Radiografia cardiacă evidențiază cordul mărit, globulos, vîrful inimii fiind rotunjit (șters).

***Electrocardiografia* pune în evidență** existența unor anomalii electrice ale miocardului : microvoltaj ; aplatizarea pînă la negativare a undei T ; lărgirea undei P ; complexe QRS înalte.

Anatomie patologică. Examenul macroscopic evidențiază hipertrofia importantă a miocardului ; endocardul este totdeauna de aspect normal. La examenul microscopic se constată un proces general de miocardoză, cu încărcare grasă și fibroză interstițială difuză.

Etiopatogenie. Etiologia și patogenia, precum și structura lipidelor, care produc încărcarea grasă hepatică caracteristică acestui sindrom, sînt nu numai necunoscute, dar nici în stadiul supozițiilor.

Evoluția și prognosticul sînt nefavorabile, deoarece destul de repede de la debutul clinic se instalează insuficiența cardiacă ireversibilă, sfîrșitul fiind letal în toate cazurile studiate.

Tratament. Necunoscîndu-se natura etiologică a sindromului Kugel-Stoloff nu există nici tratament specific. Singurul tratament eficace (numai simptomatic) constă în administrarea medicației tonicardiace, capabilă la început să combată decompensarea cardiacă sau să o amîne ; cu timpul însă, nici aceasta nu mai este eficientă.

Bibliografie

1. KUGEL M. A., STOLOFF E. G. — *Amer. J. Dis. Child.*, 1933, 45, 823.

2. FEIGHIN M. (sub redacția — Lexicon de simptome și sindroame (traducere), Ed. medicală, București, 1967, p. 127.

Landry

Sindromul descris de către O. B. Landry în anul 1859 reprezintă o complicație a formelor înalte ale bolii Heine-Medin, a difteriei și a unor cazuri de mielite acute și polinevrite ; sindromul este cunoscut și sub alte denumiri : *„paralizia ascendentă de trunchi cerebral"*, *„paralizia ascendentă Landry"*, *„polinevrită acută ascendentă"* sau *„sindrom Landry-Küssmaul"*.

Simptomatologie. Indiferent în cadrul cărei afecțiuni apare, manifestarea clinică este în linii mari aceeași; multe simptome se intrică cu cele ale entității clinice de bază. Astfel bolnavii prezintă la început :

— febră ;

— oboseală ;

— tuse ;

— respirație superficială ;

— parestezii după care apar paralizii cu caracter flasc, localizate simetric la extremităţi. Reflexele osteotendinoase diminuează sau dispar, întîi la laba piciorului apoi la gambă, trunchi, degetele de la mîini, antebraţ, braţ ;

— paralizia musculaturii oculare şi faciale ;

— paralizia musculaturii respiratorii.

Ulterior, dar la scurt interval apar, consecutiv paraliziei musculaturii respiratorii, tulburări cardiace şi respiratorii severe :

— tahicardie ; cianoză ; colaps ;

— respiraţie Cheyne-Stokes ; asfixie terminală.

Etiopatogenie. Etiologia este infecţioasă. Sindromul Landry apare de cele mai multe ori în cadrul evoluţiei poliomielitei anterioare acute (boala Heine-Medin) sau difteriei. Leziunile instalate au tendinţă progresiv ascendentă, de la nivelul măduvei lombare către măduva cervicală şi trunchiul cerebral. Consecutiv evoluţiei ascendente a neuroinfecţiei, paraliziile cuprind iniţial membrele inferioare apoi membrele superioare şi, în final, se instalează şi paralizia respiraţiei, deglutiţiei, fonaţiei şi a centrilor cardiorespiratori bulbari. În sindromul Landry din poliomielită, paralizia cuprinde de la început vezica urinară şi rectul ; în cazul apariţiei acestui sindrom, în cadrul sau imediat după difterie, paralizia rectovezicală este tardivă sau chiar poate lipsi.

Evoluţia şi prognosticul sînt deosebit de severe, datorită paraliziei musculaturii respiratorii şi a centrilor vitali bulbari.

Tratament.

— În cazul pericolului de paralizie respiratorie cu iminenţa asfixiei, se recomandă introducerea bolnavului în „plămînul de oţel“, punînd astfel în repaus musculatura respiratorie şi asigurînd totodată o bună ventilaţie pulmonară.

— Dacă s-a instalat paralizia deglutiţiei, se recomandă alimentarea pe sondă.

— Pentru a combate atrofia musculară consecutivă paraliziei se recomandă repetate mişcări active şi pasive precum şi masaj muscular.

Deoarece sindromul Landry apare de cele mai multe ori ca o complicaţie a poliomielitei anterioare acute şi a difteriei, tratamentul complex al acestor boli poate fi uneori în măsură să împiedice instalarea acestui sindrom.

Profilaxia sindromului Landry constă în efectuarea vaccinărilor (obligatorii) : antipoliomielitică şi antidifterică.

Bibliografie

1. LANDRY J. B. O. — *Gaz. hebd. méd. (Paris)*, 1859, 6, 472.
2. FEIGHIN M. (sub redacţia) — Lexicon de simptome şi sindroame (traducere), Ed. medicală, Bucureşti, 1967, 130.
3. RAVAULT P. M. — Syndromes en ophtalmologie, Guide-Dictionnaire, Ed. Doin-Doren, Paris, 1970, p. 216.

Lange (de)

Sindromul descris în anul 1933 de către Cornelia de Lange este un ansamblu plurimalformativ care apare de la vîrsta de nou-născut. Este caracterizat clinic prin : facies particular, pilozitate craniofacială excesivă şi implantare caracteristică a părului, anomalii ale extremităţilor, deficit staturoponderal şi psihic. Sindromul mai este cunoscut şi sub alte denumiri : *„typus degenerativus Amstelodamensis“* (după numele oraşului din care proveneau cele 3 cazuri pe care le-a descris autoarea sindromului), *„nanism de Amsterdam“*, *„status degenerativus Amstelodamensis“*, *„nanism degenerativ tip Amsterdam“* sau *„sindrom Prachmann-de Lange“*.

Simptomatologie.

Nanism de intensitate variabilă, evident de la naştere, cu caracter armonic ; întîrzierea dezvoltării staturale este însoţită şi de întîrzierea dezvoltării ponderale, aşa încît bolnavii au aspect de pitici ; chiar în cazul în care înălţimea la naştere este normală, creşterea staturală ulterioară este deficitară.

Dismorfii craniofaciale, constînd în :

— deformarea feţei, cu facies „grotesc“, determinat de : nas scurt şi lărgit ; sprîncene groase ; hipertelorism ; aspect „antimongoloid“ al fantelor palpebrale ; epicantus ; pupile excentrice ; urechi jos implantate ; gură mică ; buză superioară alungită şi subţiată ; simfiză mentonieră proeminentă ; boltă palatină ogivală ; micrognatism şi protruzia maxilarului superior ; maxilar superior coborît ;

— microcefalie asociată sau nu cu brahicefalie ; de cele mai multe ori microcefalia, deşi totdeauna prezentă, nu este net evidentă la prima vedere, datorită coexistenţei cu o insuficientă dezvoltare ponderostaturală a acestor bolnavi.

Dismorfii ale extremităţilor. Atît membrele superioare cît şi cele inferioare sînt, în general, scurte cu anomalii numeroase şi foarte diverse ca tip morfopatologic.

Membrele superioare prezintă :

— micromelie simetrică, prin interesarea întregului schelet osos ;

— anchiloză congenitală cu limitarea mişcărilor în articulaţia cotului ;

— deformare sau subluxaţia metafizei proximale radiale ;

— sindactilie ; oligodactilie ; brahimezofalangie cu clinodactilia degetului 5 ; implantarea anormală a policeului ;

— degete aplatizate sau de formă pătrată ;

— eminenţele tenară şi hipotenară şterse ;

— anomalii ale dermatoglifelor : pliu palmar transvers unic, simian ; frecvente bucle radiale pe pulpa degetelor ; absenţa triradiusului.

Membrele inferioare prezintă :

— micromelie simetrică ; facomelie (excepţional) ;

— sindactilia degetelor 2 şi 3 ; degete aplatizate sau de formă pătrată.

Anomalii ale pilozităţii craniofaciale :

— hipertricoza sprîncenelor şi unirea lor pe linia mediană, dînd bolnavului aspectul de „om primitiv“ ;

— hipertricoza genelor ;

— păr abundent, lung, implantat foarte jos în regiunea frontală şi occipitală ;

— persistenţa de lanugo între omoplaţi şi în regiunea lombosacrată.

Anomalii cutanate sub formă de „palmuri“ pe faţa anterioară a coatelor (cu limitarea mişcărilor de extensie) şi între al 2-lea şi al 3-lea deget de la picior ; aspect de *„cutis marmorata“* ; piele uscată, atrofică ; venectazii pe faţă şi pe frunte.

Întîrzierea dezvoltării psihice, de intensitate diferită de la caz la caz, mergînd de la întîrzierea psihică abia perceptibilă pînă la oligofrenie. În cele mai multe cazuri, deficitul intelectual se estimează la 50% faţă de normal.

Alte anomalii asociate inconstant :

— coaste orizontalizate ; hipoplazie mamelonară ;

— hipoplazie ombilicală sau hernie ombilicală ;

— penis mic ;

— criptorhidie uni- sau bilaterală;

— uter bicorn.

Malformaţiile cardiace sînt destul de frecvente : se apreciază că modificări cardioanatomice se întîlnesc în $15^{0}/_{0}$ iar funcţionale (sufluri ?) în $27^{0}/_{0}$ din totalul de cazuri publicate.

În ordinea frecvenţei se constată : comunicare interventriculară ; canal arterial ; stenoză pulmonară ; comunicare interatrială ; întoarcere venoasă pulmonară anormală ; tetralogia Fallot.

Rareori s-au semnalat tulburări de conducere atrioventriculară (bloc atrioventricular complet sau cu ritm 3/1) şi, excepţional, hipertensiune arterială pulmonară.

Anomalii musculare caracterizate prin hipertrofie, însoţită de tulburări motorii extrapiramidale ; hipertrofiile musculare pot afecta toate grupele musculare, sugarii luînd aspectul de „atleţi". Alteori hipertrofiile sînt localizate numai la anumiţi muşchi : deltoid, pectorali, abdominali, cvadricepşi. Cu totul excepţional pot interesa şi musculatura netedă a esofagului şi intestinului. Toţi muşchii afectaţi sînt duri la palpare şi, deşi sînt hipertrofiaţi, funcţional ei sînt hipotoni, aşa încît bolnavul prezintă hipotonie generalizată sau localizată (gît, faţă, musculatură respiratorie). Atît aspectul biopsiei musculare cît şi electromiograma, în cazurile în care s-au cercetat, au indicat tulburări de „aspect miogen".

Examenele de laborator nu evidenţiază modificări constante sau caracteristice.

Electroencefalografia gazoasă indică totdeauna prezenţa unor anomalii difuze în cele două emisfere cerebrale ; excepţional au fost întîlnite şi anomalii paroxistice ale traseelor bioelectrice cerebrale.

Examenul radiologic al sistemului osos confirmă multe din anomaliile clinice descrise. Oasele metacarpiene — mai ales primul — şi falangele sînt scurte iar epifizele lor sînt deformate, luînd aspectul de con.

Se constată deseori o limitare a extensiei coatelor cu hipoplazia şi luxaţia dorsală a capului radial ; alteori se constată sinostoza radiocubitală printr-o legătură cartilaginoasă.

Maturaţia osoasă este în general întîrziată.

Examenul anatomopatologic evidenţiază, în afara malformaţiilor somatice, vizibile la examenul macroscopic, şi modificări microscopice în substanţa cerebrală, constînd în atrofia corticală şi întîrzierea mielinizării fibrelor nervoase.

Etiopatogenia este necunoscută. Se crede că la baza apariţiei acestui sindrom stau unele anomalii genetice. În majoritatea cazurilor cercetate, cariotipul este normal, dar sînt posibile şi remanieri ale materialului cromozomic, sub forma unei translocaţii echilibrate sau chiar anomalii de structură ale cromozomilor, dar care sînt foarte greu de pus în evidenţă. Aberaţiile cromozomiale constatate în rare cazuri sînt necaracteristice şi nesistematizate.

Unele observaţii referitoare la prezenţa tabloului clinic complet la mai mulţi membri ai aceleiaşi familii sau existenţa unor elemente ale sindromului în familiile bolnavilor par să demonstreze caracterul familial al acestuia. Există însă atît forme familiale cît şi sporadice.

Se incriminează în unele cazuri transmiterea ereditară după modul autosomal recesiv, argumentată prin:

— în cele mai multe cazuri părinţii sînt sănătoşi ;

— existenţa consanguinităţii părinţilor, în unele din aceste cazuri.

În alte cazuri se admite transmiterea ereditară după modul autosomal dominant, susținută de faptul că la părinții bolnavilor există anomalii minore din cadrul sindromului de Lange. Se admite că în aceste cazuri, gena patologică are o expresivitate variabilă iar frecvența mutațiilor este foarte mare.

După teorii patogenice noi, anomaliile zonei hipotalamice sau a conexiunilor sale cu centrii superiori par a fi, cel puțin în parte, responsabile de tulburările cerebrale difuze și pot explica unele din manifestările clinice ale sindromului.

Frecvența sindromului Cornelia de Lange este apreciată (M. d'Oelsnitz și colab., 1971) între 1/30 000 și 1/60 000 din numărul total de nou-născuți, cu repartiție egală între cele două sexe.

Evoluția și prognosticul sînt de obicei rezervate. Decesul poate surveni precoce (de multe ori chiar în primele săptămîni de viață), prin infecții supraadăugate. Uneori evoluția poate fi prelungită cu supraviețuire îndelungată dar cu prognostic îndepărtat sumbru.

Tratament. Nu există un tratament specific acestui sindrom ci se va căuta să se corecteze, acolo unde este posibil, pe cale chirurgicală sau ortopedică, unele din anomaliile care împiedică o viață cvasinormală.

Bibliografie

1. LANGE DE C. — *Arch. méd. inf. (Paris)*, 1933, 36, 713.
2. FELDIOREANU T., OLARIU-UNGUREANU A., HAIMOVICI-MANCOCI M., TÎCU V. — *Pediatria (Buc.)*, 1969, 5, 441.
3. D'OELSNITZ M., AYRAUD N., VAILLANT J., SWARTE M. — *Ann. Pédiat.*, 1971, 1, 8.
4. GELLIS S., FEINGOLD M. — *Amer. J. Dis. Child.*, 1972, 123, 6, 583.
5. PERNOT C. J., HOEFFELE J. C., WORMS A. M., GILGENKRANTZ S., VIDAILHET M., FORTIER G. — *Méd. infant.*, 1973, 1, 135.
6. BECK B. — *Acta Paediat Scand.*, 1976, 65, 5, 631.
7. JOHNSON G., HYHAN W., SHEAR C., EKMAN P., FRIESEN W. — *Pediat. Res.*, 1976, 10, 10, 843.
8. LACOURT C. G., ARENDT J., COX J., BÉGUIN F. — *Helvet. paediat. Acta*, 1977, 32, 2, 149.
9. RADU H. — Patologia unității motorii, Ed. medicală, București, 1978, 112, 273.

Langer — Giedon

Sindromul descris de L. Langer și A. Giedon în anul 1966 reprezintă asocierea constantă a dismorfiei particulare craniofaciale cu anomalii osteoarticulare și cu întîrzierea dezvoltării psihice.

Sindromul este cunoscut și sub denumirile de: *„sindrom trico-rino-falangian"* și de *„displazia trico-rino-falangiană"*.

Din punct de vedere clinic, s-au descris două tipuri ale acestui sindrom:

1. Tipul II, major, complet (adevăratul „sindrom Langer-Giedon").
2. Tipul I, incomplet (adevărata „tricorinofalangie").

Tipul II se caracterizează printr-o multitudine de anomalii somatice și întîrziere psihică.

Bolnavii prezintă încă de la naștere sau în primele luni de viață un aspect particular al masivului craniofacial conferit de:

- — microcefalie;
- — nas voluminos, bulbucat;
- — urechi mari, implantate jos;
- — păr rar, friabil.

Defectul staturoponderal este constant și sever; este evident în unele cazuri de la naștere dar este accentuat apoi cu trecerea anilor.

Tegumentele sînt laxe, largi, formînd în unele zone (la plici) „falduri" asemănătoare celor din sindromul Ehlers-Danlos (vezi acest sindrom); echimoză și diateză hemoragică subcutanată.

După vîrsta de 3—4 ani copiii prezintă :

— laxitate articulară exagerată ;

— exostoze cartilaginoase multiple, simetrice, cu localizare variată ;

— epifize de formă conică la falangele mîinilor și picioarelor.

Întîrzierea psihică este un element constant întîlnit dar de intensitate, de obicei, redusă.

Tipul I se aseamănă cu celălalt tip, cu deosebire că aici anomaliile asociate sînt mai reduse la număr, lipsind de obicei : microcefalia, laxitatea cutanată și articulară, lipsesc exostozele cartilaginoase și tulburările hemoragice cutanate.

Întotdeauna intelectul acestor bolnavi este normal.

Examenul anatomopatologic evidențiază leziuni comune cu alte osteocondrodistrofii. Țesutul cartilaginos, locul de elecție al leziunilor histopatologice, arată, în tipul I, coloane cartilaginoase scurte, grupate cîte 2—3, separate între ele prin largi septuri fibroase, reducînd zona proliferativă.

La microscopie electronică se constată incluzii voluminoase într-un mare număr de celule ; membrana lor pare lizată, pe alocuri întreruptă, iar conținutul lor este fin granulat sau floconos.

În tipul II se constată la nivelul exostozelor cartilaginoase o dispunere anormală, către periferie, a coloanelor cartilaginoase. Exostoza se leagă de cartilajul epifizar printr-un peduncul, ale cărui celule sînt voluminoase, grupate în insule ovoide. În condrocite se află numeroase incluzii, sub formă de mici vezicule în citoplasmă.

La microscopie electronică se constată aceleași incluzii voluminoase ce conțin granule și filamente. Vacuolele sînt căptușite cu o membrană lizată care lipsește pe alocuri, mai ales în jurul veziculelor foarte voluminoase.

Etiopatogenia nu este pe deplin cunoscută.

În tipul I transmiterea ereditară se face după modul autosomal dominant ; s-au descris însă și cazuri în care părinții bolnavului erau indemni.

Cazurile de tip II apar sporadic ; dintre bolnavi, numai o mică parte ajunge la maturitate sexuală și ajunge să procreeze.

Din punct de veder patogenic se crede că sindromul Langer-Giedon, formă particulară a osteocondrodisplaziilor, s-ar datora intervenției unor factori agresori asupra embrionului, în primele luni de gestație.

Evoluția și prognosticul sînt în general bune, toate anomaliile fiind bine suportate de bolnavi. Ceea ce complică evoluția, mai ales în prima copilărie, sînt infecțiile respiratorii, care evoluează de obicei sever.

Tratament. Nu există un tratament specific. Sfatul genetic competent și corect acordat familiei bolnavului poate contribui la diminuarea numărului de cazuri noi la descendenți.

Bibliografie

1. GIEDON A. — *Helv. Pediat. Acta*, 1966, 21, 475.
2. HALL B. D., LANGER L. V., GIEDON A., SMITH D. W., COHEN M. M., BELAS R. K., BRAUDNER M. — *Brith. Defects*, 1974, 10, 147.
3. FELMAN A., FRIAS J. — *Amer. J. Röntgenol.*, 1977, 129, 631.
4. STĂNESCU V., STĂNESCU R., MAROTEAUX P. — *Arch. franç. Péd.*, 1977, 34, suppl. I, 39.
5. STOLTZUF E., LADDA R., STILL L. J.— *J. Pediat.*, 1977, 91, 2, 277.
6. KUNA B., COLLIPP J. P., BALSAM D. — *Clinical Pediatrics*, 1978, 17, 1, 96.

Larsen

În anul 1950 L. J. Larsen și colaboratorii descriu un sindrom clinic, caracterizat prin asocierea constantă a luxațiilor congenitale multiple cu dismorfia craniofacială și a extremităților.

Simptomatologie.

Dismorfia craniofacială este prezentă încă de la naștere și realizează aspectul de „față plată", prin :

— macrocefalie ;

— frunte lată; bose frontale mari;

— șa nazală adîncă ; nas plat ;

— hipertelorism ;

— ptoză palpebrală uni- sau bilaterală ;

— boltă palatină ogivală ; luetă bifidă.

Dismorfia extremităților :

— degetele de la mîini sînt groase și nu prezintă ascuțirea lor către vîrf ; au formă cilindrică, de „spatulă" sau de „baston" ; numai rareori degetele sînt subțiri și lungi ;

— devierea din ax a unor degete de la mîini ;

— metacarpiene scurte.

Luxații congenitale multiple :

— luxația congenitală a genunchilor sau/și a șoldurilor ;

— luxația coatelor ;

— picior *varus* sau *valgus.*

Anomalii asociate inconstant :

— cardiace : sufluri ; dilatația aortei ascendente sau descendente ; stenoză sau insuficiență aortică ;

— torace în „carenă".

Examenul radiologic confirmă anomaliile osteoarticulare existente, atît la craniu cît și la extremități. Epifizele proximale și distale ale oaselor metacarpiene și ale falangelor sînt în formă de „bulb". Luxațiile diverselor segmente sînt evidente, cu deosebire la articulația cotului și șoldului. Craniul apare mărit de volum ; alteori prezintă forma de scafocefalie.

Cînd există și anomalii cardiovasculare asociate, cordul este mare, globulos, prin regurgitare aortică, iar aorta mult lărgită.

Etiopatogenia nu este precizată. Cazurile de sindrom Larsen apar sporadic ; nu se cunosc cazuri familiale. Participarea anomaliilor cardiovasculare presupune existența unei alterări genetice a structurii colagenului și în consecință apariția dilatației aortice ; în mod secundar apare și regurgitarea aortică cu consecința imediată, dilatarea cordului. Numărul de cazuri publicate pînă în anul 1975 era de 21.

Prin cîteva trăsături clinice, sindromul Larsen se apropie de sindromul Marfan (vezi acest sindrom).

Evoluția este de regulă bună, atîta timp cît nu este asociată și o anomalie cardiovasculară ; în această ultimă posibilitate, leziunea cardiacă dictează prognosticul bolii.

Tratament etiologic nu există.

Bibliografie

1. LARSEN L. J., SCHOTTSTAEDT E. R., BOST F. C. — *J. Pediat.*, 1950, 37, 574.
2. SILVERMAN F. N. — *Ann. Radiol.*, 1972, 40, 197.
3. PHORNPHULKUL C., ROSENTHAN A., NADAS A. S. — *Circulation*, 1973, 47, 587.
4. SWENSSON R. E., LINNEBUR C. A., PASTER B. S. — *J. Pediat.*, 1975, 86, 6, 914.
5. DE HONA A., CUENCA P. D., MESONEROS M. D., ROURE A. T. — *Rev. Espan. Pediat.*, 1976, 32, 191, 619.

Laurance — Moon — Biedl

Sindromul descris în anul 1866 de către J. Z. Laurance împreună cu R. C. Moon şi întregit în anul 1922 de către A. Biedl este caracterizat prin asocierea constantă : obezitate + + retinită pigmentară + întîrzierea mintală + hipogonadism + polidactilie. Sindromul este cunoscut şi sub numeroase sinonimii : *„sindrom Laurance-Moon-Bardet-Biedl“*, *„sindrom Laurance-Biedl“*, *„sindrom Laurance-Moon-Rozabal-Biedl“*, *„sindrom Laurance-Moon-Hutchinson-Bardet-Biedl“*, *„sindrom Bardet-Laurance-Biedl-Biemont“*, *„sindrom Hering-Warcker-Laurance-Moon“*, *„sindrom ERB“*, *„degenerescenţă retinodiencefalică“*, *„sindrom adipozohipogenital“*.

Simptomatologie.

Obezitate de tip adipozogenital, cu depunere exagerată de grăsimi la faţă (aspect de „lună plină“), în regiunea mamară, pe abdomen, la fese şi coapse. Uneori obezitatea este de proporţii considerabile (în cazul publicat de Seringe şi colab., un copil la vîrsta de 8 ani cîntărea 60 kg). De multe ori copiii se nasc cu greutate mare (3 500—4 000 g) şi continuă să crească progresiv în greutate. Talia copiiilor este adesea inferioară mediei vîrstei.

Retinită pigmentară (degenerescenţă tapetoretiniană) cu repartiţia uniformă a pigmentului ; foarte rar, repartiţia pigmentului nu este uniformă, ci sub formă de depozite cu dispoziţie atipică. Vasele sanguine sînt sinuoase şi cu calibru mic ; papilele sînt palide şi decolorate. Retinita apare de obicei tardiv (după vîrsta de 10 ani) şi se manifestă la început prin hemeralopie. În final, totdeauna se instalează, ca o consecinţă a retinopatiei, cecitate totală şi bilaterală.

Întîrziere psihică importantă. Coeficientul de inteligenţă nu depăşeşte, de cele mai multe ori, 60—65% faţă de normal. Manifestarea psihică de debut, care atrage atenţia asupra existenţei unei tulburări a dezvoltării pishice, este întîrzierea şi apoi dificultatea vorbirii.

Manifestări de hipogonadism. Dezvoltarea organelor sexuale este în general încetinită şi se manifestă variabil, în funcţie de sex, dar mai evidentă la copiii de sex masculin.

La băieţi dezvoltarea pubertară este de obicei incompletă şi întîrziată. Copiii prezintă :

— ectopie testiculară (în circa 30% din cazuri) iar dacă testiculele sînt coborîte, sînt atrofiate ;

— spermatogeneza este normală sau redusă ; fertilitatea este diminuată sau absentă :

— penis mic.

La fete atît pubertatea cît şi fertilitatea par normale. Ele prezintă însă:

— atrofie ovariană (foarte rar descoperită prin biopsie) ;

— amenoree primară (rareori).

Polidactilie, de cele mai multe ori hexadactilie, asociată uneori şi cu sindactilie ; se poate localiza fie la un membru, fie la altul, fie chiar la toate cele patru membre. În general degetele sînt largi şi scurte.

Alte anomalii asociate inconstant :

— oculare : microoftalmie ; anoftalmie ; nistagmus ; miopie ; colobomă iriană ; strabism ; cataractă polară posterioară ; oftalmoplegie ; atrofia nervului optic ; epicantus ; ptoză palpebrală bilaterală ;

— auriculare : surditate ; surdimutitate ;

— craniene : brahicefalie ; microcefalie ;

— scheletice : cifoză ; scolioză ; cifoscolioză ;

— neurologice : paralizia spastică a membrelor inferioare (prin degenerare spinocerebeloasă) ; hiporeflexie osteotendinoasă ;

— renale : hidronefroză bilaterală; insuficienţă renală progresivă ; rinichi polichistic ; pielo- sau glomerulonefrită ;

— cardiace : comunicare interauriculară ; persistenţa canalului arterial ;

— nanism moderat.

În afara formelor tipice de boală există însă şi forme atipice (în jur de 50% din totalul cazurilor diagnosticate), în care tabloul clinic este fie incomplet, fie că predomină manifestările oculare (atrofie optică, microoftalmie, aniridie) sau cele neurologice (tulburări spinocerebeloase, epilepsie).

Etiopatogenie. Etiologia este necunoscută. Se pare că este vorba de un sindrom eredodegenerativ al SNC, care însă se extinde şi la ochi (realizînd degenerescenţa tapetoretiniană) deoarece retina şi epiteliul pigmentar *(tapetum)* provin direct din creier ; aceasta explică asocierea manifestărilor oculare cu debilitatea mintală şi cu distrofia adipozogenitală.

Defectul de dezvoltare apare evident la nivelul creierului intermediar şi al hipofizei ; cu toate acestea, se consideră că ar fi rezultatul lezării congenitale a creierului în întregime. Sindromul pare că are origine genetică şi este frecvent întîlnit la descendenţii cuplurilor consanguine ; are caracter ereditar, legat de intervenţia unei singure gene poligenice, cu transmitere autosomal recesivă, regulată. Sindromul are şi caracter familial, dovedit în circa 48% din cazuri ; unii membri ai acestor familii prezintă sindromul complet iar alţii numai unele din manifestările sale clinice (obezitate, retinită pigmentară sau numai întîrziere psihică). Majoritatea bolnavilor au cariotipul normal.

Deşi sindromul apare de la naştere, cele mai multe cazuri au fost diagnosticate mult mai tîrziu (la vîrsta de 10—15 ani). Frecvenţa sindromului se situează în jur de 1/100 000.

Evoluţia şi prognosticul sint în general rezervate, deoarece, în unele cazuri, se dezvoltă insuficienţa renală progresivă (de cele mai multe ori cu sfîrşit letal) şi cecitate bilaterală.

Tratament etiologic nu există.

Singurul tratament simptomatic necesar şi util, de multe ori, este îndreptat spre reducerea obezităţii, prin administrarea unui regim hipocaloric, asociat cu mărirea consumului caloric prin mişcare multă şi combaterea vieţii sedentare. Medicaţia anorexigenă şi catabolizantă este utilă în multe cazuri la adult şi copilul mare dar poate avea efecte secundare nedorite la copilul mai mic şi, din acest motiv, mulţi autori nu o indică.

Bibliografie

1. LAURANCE J. Z., MOON C. R. — *Ophth. Rev. (Lond.)*, 1866, 2, 22.
2. BOWEN P., FERGUSON-SMITH A., MOSIER D., LEE N. S., BUTLER G. — *Arch. intern. Med.*, 1965, 16, 598.
3. MILCU ŞT., MAXIMILIAN C., IONESCU B. — Endocrinopatiile genetice, Ed. Academiei R.S.R., Bucureşti, 1968, 33.
4. SERINGE P., ALLANEAU C., FORES C., GUIMBAUD P. — *Ann. Endocr.*, 1969, 30, 641.
5. AMMAN E. — *J. Génét. Hum.*, 1970, 18, suppl., 18.
6. PHILIPPE N. — *Méd. infant.*, 1972, 3, 253.
7. HURLEY M., DERY P., NOGRADY B., DRUMMOND N. — *J. Pediat.*, 1975, 87, 2, 206.

Laurent (Colette)

De dată recentă, în 1966, C. Laurent descrie o aberaţie cromozomală de tip nou, definită ca o deleţie cromozomială D (13—15).

Simptomatologie. Din punct de vedere clinic este vorba de un ansamblu plurimalformativ asociat cu encefalopatie. Bolnavii prezintă :

— microcefalie ; facies rotund, cu hipertelorism evident ;

— fante palpebrale oblice, antimongoloide ;

— microoftalmie, de obicei bilaterală ;

— retrognatism ; gît scurt ;

— hipoplazie bilaterală a ischionului ;

— degete scurte, uneori şi îngroşate, atît la mîini cît şi la picioare ;

— întîrzierea dezvoltării psihomotorii.

Etiopatogenie. Este vorba de o anomalie genetică, datorită unei aberaţii cromozomale, caracterizată prin deleţia parţială a braţului lung al unui cromozom din grupa D (13—15) ; acest tip de anomalie genetică este rarisim, de la descrierea iniţială pînă în 1970, în întreaga literatură medicală nefiind publicate decît 7 cazuri, atît la adult cît şi la copil.

Ce anume determină însă aberaţia cromozomală este necunoscut, iar raritatea cazurilor diagnosticate nu permite o concluzie genetică şi nu justifică încă sfatul genetic.

Bibliografie

1. RAVAULT P. M. — Syndromes en ophtalmologie, Guide-Dictionnaire, Ed. Doin-Doren, Paris, 1970, 22.

Lawrence

În anul 1964 R. D. Lawrence descrie sindromul pe care îl denumeşte „*diabet lipoatrofic*". Primele observaţii clinice şi primele descrieri, dar incomplete, ale acestui sindrom au fost făcute cu mult înaintea autorului, de către Ziegler (1928), Hansen şi Mac Quarrie (1940).

Sindromul este caracterizat prin asocierea constantă : lipoatrofie generalizată + hepatomegalie + hiperlipemie + diabet zaharat insulinorezistent.

Simptomatologie. Manifestările clinice pot apărea fie de la naştere (în formele congenitale) fie mai tîrziu (dar de obicei pînă la vîrsta de 15 ani). Acestea sînt :

Lipoatrofia generalizată. Absenţa ţesutului subcutanat adipos este prezentă de la naştere sau apare, cel mai devreme, în cel de al doilea semestru de viaţă, rareori mai tîrziu. La început localizată numai la anumite regiuni ale corpului, se generalizează rapid (între 1 şi 2 ani) ; sînt totuşi cazuri în care rămîne localizată ani de zile (12 ani într-un caz citat de Ziegler). Uneori, apariţia lipoatrofiei este legată de unele boli infecţioase (tuse convulsivă, rujeolă), în cursul cărora apar primele manifestări ale procesului patologic. Întregul panicul adipos dispare treptat ; în ultimă instanţă dispare chiar şi bula lui Bichat, conferind copilului un aspect de „bătrîn".

Hepatomegalia constituie un semn major, constant şi cu apariţie precoce. Consistența ficatului este crescută iar volumul considerabil mărit face să bombeze abdomenul, mai ales în etajul său superior și mediu; în jos ajunge să depășească cu mult rebordul costal.

Uneori hepatomegalia, însoțită de scleroză hepatică, poate determina apariția hipertensiunii portale și chiar a hemoragiilor digestive consecutive acesteia. Deseori se asociază și splenomegalie moderată.

Manifestări oculare : paralizia mișcărilor oculare (prin paralizie de oculomotor comun) ; keratită ; cataractă congenitală.

Manifestările cutanate diverse pot fi prezente sub formă de : hipertricoză instalată rapid după naștere ; xantoame repartizate oriunde pe suprafața tegumentelor ; pigmentație sub formă de pete de „cafea cu lapte“ : nevi pigmentari.

Accelerarea creșterii se manifestă încă din primii ani de viață. Extremitățile sînt lungi și scheletul înalt.

Maturarea osoasă este accelerată și merge paralel cu accelerarea creșterii.

Manifestări cardiovasculare : hipertensiune arterială instalată după 3—5 ani de la debutul afecțiunii ; cardiomegalie ; comunicare interventriculară.

Manifestări renale : hipertrofie renală bilaterală ; proteinurie redusă dar permanentă.

Anomalii genitale : macrogenitosomie ; chisturi ovariene ; amenoree.

Manifestări neurologice : disartrie; manifestări extrapiramidale ; epilepsie ; psihoză paranoidă.

Examenele de laborator evidențiază modificări bioumorale importante, unele chiar semnificative :

— hiperlipemie precoce (de cele mai multe ori chiar din primul an de viață) ; creșterea lipidelor serice se face pe seama trigliceridelor, care ajung să reprezinte circa 75—85% din lipidele totale (față de 10—15% cifra normală) ; aspectul serului sanguin este, din acest motiv, lactescent ;

— hipercolesterolemie moderată ;

— hiperproteinemie variabilă (adesea între 80 și 100 g/l) ;

— hiperglicemie netă prin hipoinsulinemie plasmatică ; aceasta traduce prezența diabetului zaharat.

Curba hiperglicemiei provocate este prelungită, caracteristică pentru orice stare prediabetică. Diabetul din sindromul Lawrence este insulinorezistent și lipsit de prezența corpilor cetonici ;

— metabolismul bazal crescut (în medie cu 20%) dar fără modificări biologice (fixarea iodului radioactiv și iodemia sînt normale). Explicația creșterii metabolismului bazal nu a fost dată încă.

Examenul anatomopatologic indică, în cele mai multe cazuri, prezența steatozei hepatice, asociată sau nu și cu scleroză ; rareori încărcare glicogenică.

Histologia pielii este mult modificată. Se constată o hiperplazie a epiteliului caracterizată prin leziuni vegetante, papilomatoase și o colorație mai închisă a pielii, cu localizare preferențial perianogenitală, cervicală și axilară, realizînd leziunea cunoscută sub denumirea de *„acanthosis nigricans“*.

Biopsiile cutanate nu au reușit însă să lămurească dacă lipoatrofia se datorează diminuării volumului celulelor adipoase sau unei scăderi numerice a acestora.

Etiopatogenia nu este lămurită. Ipotezele emise în explicarea etiopatogeniei acestui sindrom sînt incomplete. S-a crezut un timp că apariția sindromului este datorată hipersecreției hormonului somatotrop ; sub influența lui se dezvoltă procesul de neoglicogeneză, plecîndu-se de la lipidele organismului. Concentrația sanguină normală a hormonului somatotrop infirmă această teză. Pe de altă parte, s-a emis ipoteza după care diminuarea ţesutului adipos se datorează unei substanţe adipochinetice — un hormon de origine hipofizară — apărut sub influenţe încă necunoscute. Diminuarea paniculului adipos sub acţiunea unui aşa-zis factor mobilizator al grăsimilor determină hiperlipemia care, la rîndul ei, determină xantomatoza cutanată, keratita, retinita şi mai ales steatoza hepatică, cu evoluţie spre ciroză.

Acest hormon acţionează la nivelul celulelor adipoase fie prin inhibiţia absorbţiei trigliceridelor fie prin exagerarea lipolizei. Sub influenţa aceluiaşi hormon apar şi manifestări de hiperinsulinism. Hipersecreţia de insulină antrenează utilizarea maximă a rezervelor de glicogen din ficat şi muşchi ; diabetul instalat devine rapid insulinorezistent.

În ultimii ani s-au publicat cazuri familiale, ceea ce sugerează posibilitatea transmiterii ereditare a sindromului.

Evoluţia şi prognosticul sînt nefavorabile. Pe de o parte steatoza hepatică şi, cu timpul, instalarea insuficienţei hepatice iar pe de altă parte, diabetul zaharat insulinorezistent întunecă prognosticul.

Tratament. Nu există un tratament etiologic. Chiar şi tratamentul patogenic şi simptomatic (regim dietetic şi medicaţie antidiabetică) se dovedeşte ineficient.

Bibliografie

1. LAWRENCE R. D. — *Lancet*, 1964, 1, 724.
2. LEIBER B., OLBRICH G. — Die klinischen Syndrom, Band I, Ed. Urban şi Schwarzenberg, München-Berlin-Viena, 1966, 419.
3. SIBIREFF J. J. — Teză în medicină, Caen, 1970.
4. JOB J. C., SIZONENKO P. C., BALOGE M. — *Arch. franç. Péd.*, 1971, 28, 505.
5. GUIHARD J., TESSIER R., LANIÈCE M., FAUCAULT P. J., SIBIREFF J. J., L'HIRONDEL J. — *Ann. Pédiat.*, 1971, 10, 633.
6. KIKKAWA R., HOSHI PH., SHIGETA J., IZUMI K. — *Diabetes*, 1972, 21, 727.
7. MABRY C., HOLLINGSWORTH D., UPTON G., CORBIN A. — *J. Pediat.*, 1973, 82, 625.
8. DUMAS R., ROLIN B., CRASTES DE PAULET P., ASTRUC M., JEAN R. — *Ann. Pédiat.*, 1974, 21, 8—9, 625.

Lenoux — Gastaut

Sindromul neurologic descris de autorii al cărui nume îl poartă reprezintă asocierea a două sau mai multe forme de crize convulsive cu întîrziere psihică, întîlnită rar la adulţi, mai frecvent la copii. Sindromul este cunoscut şi sub denumirea de *„epilepsie cu mioclonii"*.

Simptomatologie. Bolnavii prezintă, începînd de obicei din primul sau al doilea an de viaţă, crize convulsive severe, de obicei rezistente la terapeutica anticonvulsivantă uzuală. De cele mai multe ori însă, crizele pot îmbrăca un aspect foarte variat ; sînt posibile fie crize akinetice, mioclonice (localizate sau generalizate), tonice (de obicei generalizate), crize convulsive majore, fie numai „absenţe" (cu deosebire la copilul mai mare).

La un interval mare de la debutul crizelor convulsive apar şi tulburări motorii, la început minore, dar care cu timpul evoluează sever, ducînd la un deficit motor definitiv, localizat mai ales la extremităţi.

Întîrzierea dezvoltării psihice este regula dar intensitatea sa diferă de la caz la caz. În majoritatea cazurilor Q.I. nu depăşeşte 60.

Electroencefalograma pune în evidenţă numeroase complexe vîrf-undă atipice de tip *petit mal,* cu o frecvenţă mai mică de 3 cicli pe secundă ; se înregistrează astfel o activitate lentă a potenţialului bioelectric al creierului.

Etiopatogenia nu este precizată, deoarece s-au incriminat ca factori cauzali prea multe noxe (infecţioase, metabolice, toxice, suferinţa fetală în timpul sarcinii etc.).

Evoluţia şi prognosticul sînt nefavorabile, pe de o parte pentru faptul că de obicei crizele sînt rezistente la medicaţia anticonvulsivantă, pe de alta pentru că apar cu timpul atît tulburări motorii severe cît şi retard mintal accentuat.

Tratament. Deoarece medicaţia anticonvulsivantă uzuală (fenobarbital, fenitoină) se dovedeşte ineficientă, s-a recomandat şi s-a folosit cu succes, de cele mai multe ori, nitrazepam, clonazepam, depakin (valproat) sau chiar succinimidă singure sau, dacă predomină crizele de *grand mal,* asociate cu fenobarbital, fenitoină sau carbamazepină. Şi încercările de cure prelungite cu ACTH au fost încununate de succes în multe cazuri dar după o perioadă de aparentă vindecare crizele reapar.

Bibliografie

1. MARKAND O. M. — *Neurology,* 1977, 27, 74.

2. VOICULESCU V. — *Rev. Produse farmaceutice (Buc.),* 1978, 3.

Lenz — Majewski

În anul 1974 W. D. Lenz şi F. Majewski, reconsiderînd descrierea făcută în anul 1969 de către R. J. Gorlin şi colab., aduc o serie de completări acesteia, definind sindromul, care de la acea dată le poartă numele.

Sindromul asociază o displazie scheletală progresivă cu întîrzierea mintală şi cu numeroase alte anomalii congenitale.

Numărul cazurilor descrise este extrem de redus ; pînă în 1977 se cunoşteau numai 10 cazuri, toate la copii.

Simptomatologie. În majoritatea cazurilor diagnosticul anomaliilor morfologice se pune imediat după naştere dar retardul mintal rămîne de diagnosticat mult mai tîrziu.

Displazia scheletică este constantă şi evoluează progresiv. Ea se manifestă prin :

— statura mică la naştere, accentuată prin întîrzierea creşterii ;

— anomalii ale oaselor lungi ; lărgirea coastelor şi claviculelor ; hipoplazia falangelor şi oaselor metacarpiene ; sinostoza falangelor în partea lor proximală ; hiperelasticitate articulară.

Întîrzierea dezvoltării psihice, de obicei moderată devine evidentă la vîrsta la care intelectul copilului ar trebui să se dezvolte ; rareori poate fi atît de severă, încît copilul să nu fie reeducabil.

Anomalii diverse asociate inconstant :

— hiperostoză craniană și întîrzierea osificării craniului (suturi dehiscente, fontanele larg deschise timp îndelungat) ;

— lărgirea mandibulei, fose nazale înguste ;

— hipertelorism ;

— displazia emailului dentar ;

— atrofia tegumentelor sau „*cutis laxa*" ;

— circulație cutanată venoasă evidentă pe torace, abdomen și coapse ;

— criptorhidie sau/și hipospadias.

Examenele de laborator nu furnizează date importante privind unele modificări constante sau caracteristice.

Examenul radiologic al sistemului osos evidențiază o scleroză (cu caracter progresiv) a oaselor craniului, masivului facial și a rahisului. Se constată de asemenea lărgirea exagerată a coastelor și claviculelor, falange foarte scurte, sudate între ele (uneori). Ca modificări osoase comune se constată o îngroșare a corticalei diafizare, întîrzierea maturației osoase scheletale și hiperostoză metafizară și epifizară.

Etiopatogenia nu este lămurită. Cazurile de îmbolnăvire apar sporadic. Este posibil ca vîrsta avansată a părinților să favorizeze mutații genetice, transmise descendenților după modul autosomal dominant. Anomalia genetică ar determina o tulburare în sinteza țesutului conjunctiv, cu repercusiuni severe asupra sistemului osos și asupra tegumentelor (hipoplazia și hiperlaxitatea cutanată).

Evoluția și prognosticul sînt în general bune, toate anomaliile nefiind atît de severe încît să pună în pericol viața bolnavului, sau să-l facă inadaptabil social.

Tratament specific nu există.

Bibliografie

1. LENZ W. D., MAJEWSKI F. — *Birth.-Defects*, 1974, 10, 133.
2. GORLIN R. J., SPRANGER J. W., KOZALKA M. — *Birth.-Defects*, 1969, 5, 79.
3. KAYE CL., FISCHER D. E., ESTERLY B. E. — *Amer. J. Dis. Child.*, 1974, 127, 115.
4. ROBINOW M., JOHANSON J. A., SMITH T. — *J. Pediat.*, 1977, 91, 3, 417.

Lesch — Nyhan

Sindromul descris în 1964 de către Lesch și Nyhan este caracterizat prin prezența triadei simptomatice : encefalopatie familială, autoagresivitate și tulburarea metabolismului purinelor.

Simptomatologie. Sindromul Lesch-Nyhan reprezintă o formă rară de gută infantilă, greu de diagnosticat, deoarece în absența modificărilor articulare gutoase, tabloul clinic datorat hiperuricemiei este dominat de tulburări grave de comportament cu tendințe agresive și de automutilare.

Encefalopatia familială se manifestă clinic precoce (în absența oricăror antecedente patologice obstetricale sau neonatale), prin întîrziere în dezvoltarea psihomotorie a copilului, cu hipotonie musculară generalizată ; uneori se asociază, ca singură manifestare neurologică, prezența de mișcări coreoatetozice. În cele mai multe cazuri intelectul bolnavilor este deficitar. Q.I. depășește rar 50. Dar Scherzer și Ilson (1969) afirmau că întîrzierea dezvoltării mintale a copiilor prezentînd acest sindrom este în multe cazuri numai aparentă, aceasta datorită fie explorării psihologice superficiale întreprinse de medic fie lipsei de colaborare a copilului la examenul medico-psihologic.

Autoagresivitate, ducînd la automutilări repetate ale diferitelor organe și aparate, deși sensibilitatea dureroasă se păstrează intactă.

Litiaza urică, apărută precoce și manifestată sub formă de crize dureroase abdominale sau lombare (aspectul de colică nefretică este extrem de greu de recunoscut la sugar și chiar la copilul mic) cu eliminare de nisip sau calculi urinari mici de acid uric. Deseori manifestarea clinică este a unei infecții urinare supraadăugate calculozei, în aceste cazuri simptomele evidente fiind : febră, disurie și urini de aspect tulbure.

Inconstant se mai asociază :

Manifestări articulare :

— tofi gutoși la nivelul urechilor (de obicei localizați preauricular) ;

— deformări articulare la nivelul articulațiilor interfalangiene, intercarpiene, intertarsiene, cu limitarea parțială a mișcării degetelor.

Manifestări neurologice :

— hipotonie musculară generalizată, instalată precoce ; mai tîrziu mersul devine greoi, legănat, „mers de rață" ;

— pareze spastice ;

— spasme opistotonice violente ;

— disfagie cu frecvente vărsături ;

— nistagmus ;

— epilepsie.

Uneori după o perioadă de hipotonie (în primul an de viață) se instalează lent o stare de hipertonie, însoțită de hiperreflectivitate osteotendinoasă și uneori chiar și de semnul Babinski pozitiv.

Examenele biochimice evidențiază modificări caracteristice ale metabolismului purinic : hiperuricemie prezentă de la naștere, depășind de obicei 100 mg/l ; hiperuricozurie ; retenție azotată (în stadiul avansat de evoluție cînd se instalează o adevărată nefrită cronică de tip interstițial) ; hematurie ; microlitiază renală.

Examenul hematologic :

— hemoleucograma evidențiază, în multe cazuri, prezența unei anemii de tip megaloblastic, leucopenie și trombocitopenie ;

— puncția medulară evidențiază meduloblastoză importantă ; cercetări recente histoenzimatice au demonstrat că în eritrocitele bolnavului lipsește activitatea hipoxantin-guanin-fosfo-ribozil-transferazei, în timp ce activitatea adenin-fosfo-ribozil-transferazei este normală.

Etiopatogenie. Cauza principală a declanșării manifestărilor clinice care definesc sindromul Lesch-Nyhan a fost dovedită de abia în anul 1967 de către Seegmiller. Ea constă în tulburarea metabolismului normal al purinelor, sinteza acestora fiind considerabil redusă. Defectul genetic transmis are ca urmare o lipsă acentuată a activității hipoxantin-guanin-fosfo-ribozil-transferazei (H.G.P.R.T.), ceea ce face imposibilă reutilizarea în celulă a bazelor purinice, deoarece această enzimă catalizează transformarea hipoxantinei și guaninei în ribonucleotide (acid inozinic și guanilic). Printr-o neoscindare excesivă patologică a bazelor purinice rezultă un exces de acid uric și, în consecință, hiperuricemie, hiperuricozurie, nefrolitiază și manifestări gutoase sub forma unor tofi gutoși articulari, preauriculari etc. Ce anume determină însă această anomalie metabolică rămîne s-o dovedească viitorul. Faptul că, în unele cazuri, lipsesc complet tulburările de comportament iar Q.I. este cvasinormal sau ușor deficient, sugerează posibilitatea ca cel puțin o parte din manifestările psihice să nu se datoreze defectului enzimatic, caracteristic bolii. Afecțiunea are caracter familial și ereditar cu transmitere recesivă, legată de sex ; așa se explică faptul că toate cele 15 cazuri descrise pînă în anul 1967 au apărut la copii de sex masculin. Anemia megaloblastică, frecvent întîlnită în cadrul acestui sindrom, se datorează unei deficienţe în sinteza acizilor nucleici eritrocitari, tot sub dependenţa anomaliilor de sinteză a purinelor.

Evoluţia este progresivă către insuficienţă renală cronică ; cei mai mulţi copii decedează în primii ani de evoluţie a bolii, prin insuficienţă renală.

Tratament. Corectarea tulburărilor metabolismului purinelor, care determină creşterea considerabilă a uricemiei şi uricozuriei, este greu de realizat în practică. S-a încercat iniţial pe cale dietetică, administrînd bolnavilor un regim alimentar lipsit de purine, dar rezultatele nu au fost de loc încurajatoare. Nici încercările făcute prin administrare de probenecid, în scopul de a dizolva acidul uric abundent, nu au fost fructuoase. Administrarea acidului orotic pare să dea rezultate mai bune în terapia tulburărilor metabolice dar în utilizarea lui există o experienţă destul de redusă. Cele mai bune rezultate se înregistrează însă prin administrarea de inhibitori ai xantinoxidazei, de tip allopurinol (Zyloric, Antigut, Emilurit) în doză de 10 mg/kilocorp/zi, oral, în 2 prize. Allopurinolul influenţează uricemia (în sensul reducerii ei şi a consecinţelor legate de hiperuricemie).

Întîrizierea dezvoltării psihice poate beneficia foarte bine de un tratament psihoterapic şi reeducare precoce.

Se impune, ca măsură profilactică, dozarea uricemiei la orice sugar de sex masculin, prezentînd o encefalopatie.

Bibliografie

1. PETRESCU-COMAN V. — *Pediatria (Buc.)*, 1967, 2, 181.
2. SCHERZER A., ILSON J. — *J. Pediat.*, 1969, 1, 116.
3. VAN DER ZEE M. P. — *Acta Paediat. Scand.*, 1970, 59, 259.
4. SCHNEIDER W. — *Dtsch. Med. Wschr.*, 1976, 101, 167.
5. GILBERTI P., PIGUERO A., TANCREDI F. — *Minerva Ped.*, 1977, 29, 10, 697.
6. MORTON N., LALOUEL J. — *Amer. J. Human Genet.*, 1977, 26, 89.
7. FORETTE B. — *Nouv. Presse méd.*, 1978, 7, 439.

Libman—Sacks

În anul 1923 E. Libman împreună cu B. Sacks atrag atenţia asupra manifestărilor cardiace din cadrul lupusului eritematos diseminat (LED), individualizînd în acest mod sindromul care de atunci le poartă numele. La aproximativ 1/3 din bolnavii prezentînd LED, şi mai ales la fete sau la tinerele femei, apare o endocardită verucoasă atipică cu participarea predominantă a ventriculului drept. Deşi în cele mai multe publicaţii medicale acest sindrom apare purtînd numele celor doi autori, mai apare însă şi sub numeroase alte denumiri : *„sindrom Kaposi-Libman-Sacks“*, *„endocardita Libman“*, *„endocardita Libman-Sacks“*, *„endocardita abacteriană“*, *„endocardita abacteriemică“*, *„forma evolutivă viscerală a lupusului eritematos“* şi *„inflamaţia verucoasă abacteriană atipică a endocardului“*.

Simptomatologie. Tabloul clinic este dominat de simptomatologia variată a LED, manifestată prin :

— stare febrilă permanentă sau intermitentă ;

— alterarea moderată a stării generale ;

— artralgii ; poliartrite ; mialgii sau miozite ;

— hepatosplenomegalie ; limfadenopatii generalizate ;

— convulsii epileptiforme sau reacţii meningeale ;

— manifestări cutanate caracteristice : eriteme descuamative localizate la aripile nasului, obraji, mîini şi degete.

Pe fondul acestor numeroase manifestări clinice apar tulburări cardiovasculare, traducînd participarea cordului în procesul general de alterare a colagenului. Din acest moment, o serie de manifestări clinice pe care le prezenta deja bolnavul se accentuează sau apar altele noi :

— febra creşte (39°—39°,5) şi rămîne permanentă ;

— starea generală se alterează profund ;

— apare suflu sistolic la vîrful inimii dar variabil de la o zi la alta ;

— tahicardie ;

— creşterea matităţii cardice şi coborîrea apexului cardiac în cazul asocierii pericarditei ;

— arterite ale vaselor mijlocii şi mici.

Examenele de laborator permit constatarea unor modificări hematologice şi biochimice importante ;

— anemie hipocromă cu neutropenie, trombopenie şi uneori cu punerea în evidenţă de celule lupice în sîngele periferic ;

— VSH accelerată ;

— hipergamaglobulinemie ;

— proteinurie şi hematurie moderată ;

— hemoculturile sînt întotdeauna sterile.

Etiopatogenie. Atît etiologia cît şi patogenia sînt cele ale tuturor bolilor de colagen, interesînd atît tegumentele cît şi viscerele. Se consideră că sindromul Libman-Sacks reprezintă o manifestare viscerală a LSD şi este înrudit etiopatogenic cu dermatomiozita, periarterita nodoasă şi cu sindromul Wissler-Fanconi. Fără a se cunoaşte cauza, sindromul Libman-Sacks, ca dealtfel şi boala de bază (LED), apare cu predilecţie la sexul feminin, mai rar la fetiţe de vîrstă preşcolară şi mai frecvent la fetele mari şi la femeile tinere.

Evoluţia şi prognosticul sînt severe datorită caracterului progresiv al leziunilor viscerale, sfîrşitul fiind de obicei letal după cîţiva ani de la debut.

Tratament. Nu există un tratament specific sindromului Libman-Sacks ; la tratamentul obişnuit al LED (hormoni corticosteroizi, medicaţie imunosupresivă, antimalarice de sinteză), capabil în unele cazuri să oprească evoluţia procesului patologic, se adaugă medicaţia tonicardică şi regim igieno-dietetic ca pentru orice altă cardiopatie cîştigată.

Bibliografie

1. LIBMAN E., SACKS B. — *Transcat. Ass. Amer. Physicians*, 1923, 38, 46.
2. SIEGENTHALER W., HEGGLIN R. — *Erg. inn. Med.*, 1956, 7, 322.
3. FANCONI G., WALLGREN A. (sub redacţia) — Manual de pediatrie, ed. a VII-a (traducere), Ed. medicală, Bucureşti, 1965, 429.
4. LEIBER B., OLBRICH G. — Die klinischen Syndrome, Band I, Ed. Urban şi Schwarzenberg, München-Berlin-Viena, 1966, 428.

Liddle

În anul 1964 G. W. Liddle și colaboratorii săi descriu un sindrom caracterizat clinic prin prezența constantă a hipertensiunii arteriale și a unor tulburări neurologice iar biologic prin hipokaliemie și tulburarea secreției și excreției de aldosteron. Sindromul apare mai frecvent la adultul tînăr și numai excepțional la copil.

Simptomatologie

Hipertensiunea arterială este constantă, moderată și interesează atît sistola cît și diastola. De obicei este bine tolerată, numai rareori bolnavii (copiii mari) acuzînd cefalei, predominant occipitale. În mod frecvent duce la hipertrofia ventriculului stîng; răsunetul asupra funcției renale și oculare este mult timp minim. Formele cu hipertensiune arterială severă și visceralizare rapidă sînt excepționale la copil.

Tulburări neurologice totdeauna prezente, severe, datorate hipokaliemiei:

— astenie variabilă ca intensitate de la o zi la alta, netă în cursul dimineții, diminuează sau dispare spre seară; deși astenia este generalizată predomină ca intensitate la membrele inferioare;

— pseudoparalizie flască, survenind în accese, pe fondul asteniei generalizate; în mod brusc apar paraplegii sau cvadriplegii cu caracter flasc, însoțite de diminuarea reflexelor osteotendinoase; după cîteva zile paraliziile dispar fără a lăsa sechele senzitivomotorii;

— convulsii tetanice sau crize de contracturi musculare, predominant la membrele superioare;

— parestezii cutanate ale feței (cu semnul Chvostek prezent) sau ale membrelor (cu semnul Trousseau prezent).

Alte manifestări clinice asociate inconstant:

— polidipsie;

— poliurie cu predominanță nocturnă, neinfluențată favorabil de administrarea de hormon antidiuretic.

Examenele de laborator furnizează date concludente, constînd în:

— hipokaliemie severă, situată de obicei între 1 și 3 mEq/l, dar cu kaliurie normală; această modificare biologică este cvasiconstantă; numai în cazuri foarte rare kaliemia este ușor scăzută și numai excepțional normală;

— alcaloză hipokaliemică;

— hipocloremie moderată cu natriemie normală;

— aldosteronul și precursorul său tetraaldosteronul urinar și adeseori și aldosteronul plasmatic sînt diminuate;

— renina plasmatică crescută, datorită hipertrofiei aparatului juxtaglomerular.

Electrocardiograma este modificată de hipokaliemia permanentă. Astfel, unda T este aplatizată, intervalul S—T este subdenivelat și apare frecvent și unda U.

P. Royer și colab (1975) au descris o nouă variantă a sindromului Liddle, caracterizată clinic prin absența hipertensiunii arteriale, biologic prin hipokaliemie, hiperkaliurie, hipercalciurie și sindrom de pierdere de sare iar anatomopatologic prin prezența de dilatații ale tubilor renali, fără hipertrofia aparatului juxtaglomerular.

Etiopatogenia nu este lămurită. Ar putea fi vorba de o hipersensibilitate a tubilor renali la aldosteron și nu de o hipersecreție de mineralocorticoizi. Răsunetul asupra funcției renale ar fi manifestat printr-o incapacitate de a reține potasiul și o anomalie de transport transmembranos al sodiului.

Tara genetică se transmite după modul autosomal dominant ; caracterul familial al sindromului a fost dovedit în cele mai multe din cazurile publicate.

Evoluția și prognosticul sînt rezervate, datorită gravelor consecințe ale dezordinilor metabolice și ale visceralizării hipertensiunii arteriale, ambele tulburări fiind greu de preîntîmpinat sau de tratat eficient.

Tratament. Spironolactonele, administrate inițial, s-au dovedit total ineficiente și cu efecte secundare nedorite, severe (producerea ginecomastiei la băieți și amenoree la fete).

S-a recurs apoi la administrare de Triamteren în doză de 10 mg/kilocorp/zi cu rezultate imediate bune, atîta timp cît se administrează drogul, pentru ca la scurt timp de la întreruperea tratamentului anomaliile metabolice să reapară.

Bibliografie

1. LIDDLE W. G., BLEDSOE T., COPPAGE W. S. — Aldosteron, vol. 1, Oxford, 1964, p. 353.
2. GARDNER J. D., LAPEY A., SIMOPOULOS A. P., BRAVO E. L. — *J. clin. Invest.*, 1971, 50, 2 253.
3. ROYER P. — În volumul Néphrologie pédiatrique, Ed. Flammarion, Paris, 1975, p. 59.
4. BEYLOT M. — *Cah. Méd.*, 1977, 3, 1—2, 39.

Lobstein

În anul 1833 J. Lobstein descrie un sindrom clinic rar întîlnit în practica medicală, constînd în prezența constantă a triadei simptomatice : fracturi multiple ale oaselor lungi, sclerotice albastre și surditate. Sindromul Lobstein este cunoscut în literatura medicală și sub numeroase alte denumiri, cum ar fi : *„osteogeneză imperfectă tardivă Losser“*, *„osteopsatiroză Lobstein“*, *„osteopsatiroza idiopatică“*, *„osteogeneza imperfectă Gunther“*, *„fragilitate osoasă ereditară Apert“*, *„aplazia periostală“* și *„sindrom Ekman-Lobstein“*.

Simptomatologie.

Fracturi osoase multiple, localizate mai ales la segmentele proximale ale oaselor lungi, apărute la traumatisme minime ; după vindecarea fracturilor apar deformări osoase (cifoze, luxații ale șoldului, scurtarea oaselor lungi în zona proximală prin numeroase calusuri). Marea fragilitate osoasă și numeroasele fracturi apar la scurt timp de la naștere și se accentuează odată cu creșterea.

Sclere albastre, din cauza subțierii excesive a tunicii sclerale, permițînd să se vadă foarte bine, prin transparență, vascularizația coroidei. Nuanța mai închisă de albastru deosebește scleroticele patologice din cadrul sindromului Lobstein de scleroticele nou-născutului, care, în mod normal, prezintă o colorație ușor albăstruie.

Surditate prin otoscleroză ; debutul este precoce iar evoluția ei de la hipoacuzie pînă la surditate se desfășoară rapid.

Alte anomalii asociate inconstant :

— cataractă congenitală ;

— laxitate ligamentară cu frecvente entorse, subluxații, luxații ;

— hipotrofie staturală ;

— ușoară întîrziere în dezvoltarea psihică.

Radiografia osoasă evidențiază modificări structurale, interesînd mai ales compacta oaselor lungi (apare rarefiată, cu numeroase calusuri, în diverse stadii de evoluție) și deformații osoase (mai ales încurbarea diafizelor); epifizele sînt totdeauna indemne.

Etiopatogenie. Sindromul Lobstein recunoaște o etiologie genetică certă și este condiționat de apariția, sub influența unor factori neprecizați încă, a uneia sau a unui grup de mutații dominante, autosomale; acestea dirijează apariția unor deficiențe calitative ale osteoblastelor și ale altor componente ale mezenchimului și, în consecință, formarea în cantitate redusă de țesut osteoid. Lipsa sau insuficiența țesutului osteoid împiedică osificarea normală, oasele rămînînd osteoporotice (numai cu urme de periost) și foarte fragile, expuse ușor fracturilor, deseori cominutive.

Asocierea fracturilor cu sclere albastre și cu surditate se datorează unui „*crossing-over*".

În unele cazuri, din triada simptomatică este prezent numai unul din simptome — de cele mai multe ori numai sclerele albastre — la mai multe generații de descendenți ai aceleiași familii, pledînd pentru caracterul familial al sindromului Lobstein. În privința frecvenței acestui sindrom la copil, se apreciază că 1/40 000—1/100 000 din nou-născuți prezintă triada simptomatică Lobstein. Anomaliile sale, deși apar de la naștere, sînt compatibile cu o supraviețuire îndelungată.

Evoluție și prognostic. Evoluția este severă la vîrsta copilăriei, deoarece apariția fracturilor unice, multiple și deseori cominutive este posibilă în orice moment. După vîrsta de 20 de ani prognosticul este relativ bun.

Tratament. Nu există tratament specific, eficace.

Pentru natura genetică certă a acestui sindrom, sfatul genetic, după care bolnavii prezentînd acest sindrom să evite procrearea, poate limita apariția anomaliilor la descendenții acestora.

Bibliografie

1. **LOBSTEIN J. — Traité d'anatomie pathologique, Paris, 1833, 2, p. 204.**
2. **GÜNTHER H. — *Endokrinologie*, 1956, 33, 177.**
3. **FRUCHTER Z., NICOLESCU N., TUDOSIU I. — Atlas de radiologie pediatrică, Ed. medicală, București, 1965, 115.**
4. **DOUSSET H., PLARD C. — Vade-mecum encyclopédique du médecin praticien, Ed. Maloine, Paris, ed. a VII-a, 1970, p. 1 365.**
5. **MUȘEȚEANU P., MAXIMILIAN C. — *Pediatria (Buc.)*, 1971, 2, 181.**
6. **GEORMĂNEANU M. — Patologie indusă prenatal, Ed. medicală, București, 1978, p. 413.**

Löffler

Sindromul descris în anul 1932 de către W. Löffler reprezintă o manifestare alergică particulară, hematologică și clinică, caracterizată prin triada simptomatică: hipereozinofilie sanguină, prezența unui infiltrat pulmonar și o simptomatologie clinico-radiologică necaracteristică.

Sindromul este cunoscut și sub numeroase sinonimii: „*eozinofilia Löffler*", „*infiltratul pulmonar eozinofil*", „*pneumopatia eozinofilică*", „*infiltratul pulmonar fugace cu eozinofilie*", „*infiltratul eozinofil Löf-*

fler", „condensarea pulmonară fugace cu eozinofilie în sînge şi în spută".

Simptomatologie. Cele mai multe cazuri de îmbolnăvire sînt asimptomatice, iar descoperirea bolii se face întîmplător, cu ocazia unui examen sistematic clinico-radiologic. În puţine cazuri, simptomatologia este gravă şi evoluează dramatic, sugerînd existenţa unei boli de gravitate mare, deşi evoluţia rapid favorabilă tranşează diagnosticul.

În majoritatea cazurilor în care există o expresie clinică pulmonară, ea este variată şi nespecifică :

— stare subfebrilă, rareori febră şi frison :

— oboseală ; anorexie ;

— senzaţie de opresiune toracică ;

— tuse uscată, iritativă, chinuitoare cu apariţie paroxistică ;

— dispnee moderată, uneori cu caracter astmatiform ;

— spută abundentă seroasă ;

— raluri umede localizate sau generalizate într-un întreg plămîn.

Simptomatologia extrapulmonară este la fel de nespecifică şi variată :

— hepatomegalie (constant) şi splenomegalie (inconstant) ;

— erupţii cutanate polimorfe cu aspect alergic ; destul de frecvent apar în palme, pe plante şi pe degete vezicule mici cu conţinut clar ;

— semne de iritaţie meningeală discrete, pasagere (vărsături ; redoarea cefei ; fotofobie ; cefalee).

Examenele de laborator pun în evidenţă unele modificări importante, capabile să orienteze sau să susţină diagnosticul :

— hipereozinofilia sanguină constituie cea mai elocventă modificare patologică sanguină, valorile eozinofilelor sanguine variind între 10 şi 70% ; ea poate preceda, coexista sau poate apărea către sfîrşitul ciclului evolutiv al infiltratului pulmonar ; nivelul eozinofiliei sanguine nu este paralel cu intensitatea simptomatologiei clinice şi nici nu constituie un criteriu de apreciere a evoluţiei bolii ;

— hipogamaglobulinemie datorată probabil disfuncţiei hepatice ;

— creşterea imunoglobulinelor E (reagine) în serul bolnavilor ;

— anemie hipocromă ;

— eozinofilie, cristale Charcot-Leyden şi uneori chiar larve parazitare în spută ;

— în sucul gastric se pot găsi deseori larve sau ouă de paraziţi.

Examenul radiologic pulmonar evidenţiază infiltrate pulmonare sub forma unor mici opacităţi localizate de obicei subclavicular, uni- sau chiar bilateral. Opacităţile apar fie izolate fie fuzionate, realizînd un aspect policiclic cu contur net sau difuz către periferie, ocupînd o zonă, un segment pulmonar, un lob sau excepţional un întreg plămîn. Foarte rar, şi mai ales în cazurile de infestare parazitară masivă, imaginea pulmonară de mai sus este însoţită şi de o reacţie lichidiană pleurală, în care se găsesc polinucleare şi eozinofile. Reexaminat după 10—20 de zile, acelaşi bolnav va prezenta o imagine radiologică pulmonară normală.

Anatomia patologică confirmă rezultatul radiologic. Plămînul prezintă numeroase infiltrate eozinofile, de formă, mărime şi repartiţie variată, simulînd uneori aspectul de tuberculoză miliară. Leziuni asemănătoare pot apărea şi în alte organe. Cel mai adesea ficatul prezintă şi el multiple focare de necroză, formaţiuni granulomatoase şi infiltrate eozinofilice.

Etiopatogenie. Mult timp s-a crezut că sindromul Löffler reprezintă o afecţiune datorată exclusiv infestării parazitare cu ascarizi. Observaţiile ulterioare au permis o nouă interpretare etiologică și anume că sindromul nu este o entitate clinică ci o manifestare alergică particulară la o varietate largă de antigeni parazitari.

Astfel s-a ajuns la constatarea unei polietiologii :

— parazitoze cu ciclu perienteric : ascaridioză, strongiloidoză, ankilostomiază, toxocarază *(larva migrans visceralis)* ;

— parazitoze fără ciclu perienteric : amebiaza, lambliaza, tricocefaloza ;

— parazitoze din familia teniazelor, în special *paragonimus*.

Pătrunderea paraziților în organism produce o sensibilizare fie directă prin migrarea larvelor de paraziți în plămîni, mergînd din aproape în aproape (din intestin în cavum, apoi pe căile respiratorii pînă la țesutul pulmonar), fie la distanță, prin diverse substanțe de metabolism parazitar, care devin antigene pentru organism (mecanism imunoalergic), la care organismul răspunde printr-o eozinofilie crescută și creștere a Ig E.

Eozinofilia ar putea fi explicată prin existența la nivelul plămînului, ficatului sau intestinului, de complexe Atg/Atc și prin descărcarea de histamină, care ar exercita un rol stimulator, electiv asupra mielopoiezei, numai pe linia eozinofilelor, ca cele mai sensibile elemente sanguine la manifestările alergice cele mai variate.

Evoluția este foarte bună, regresiunea întregii simptomatologii clinice și radiologice producîndu-se de obicei în 10—20 de zile. Există însă și rare cazuri în care apar, după o vindecare aparentă, recidive legate mai ales de o reinfestare parazitară.

Tratamentul infiltratului pulmonar eozinofil este același cu cel al bolii parazitare în care apare acest sindrom. Medicația antiparazitară (în funcție de agentul cauzal) și o medicație simptomatică antialergică sînt suficiente și în același timp eficiente, pentru a grăbi vindecarea clinică și rezoluția fenomenelor radiologice.

Bibliografie

1. LÖFFLER W. — *Beitr. Klin., Tbk.,* 1932, 79, 338.
2. NITZULESCU V. GHERMAN I. — Parazitozele digestive în patologie, Ed. medicală, București, 1968.
3. IMBERT J. C. — *Rev. Prat.* (Paris), 1970, 20, 1, 75.
4. TIMUȘ D., BULUCEA D. — *Viața med.,* 1972, 19, 3, 99.
5. MANE-GARZON F., ZANETTA E., BATTHYANY E., ZARILLA R. — *Arch. Pediat. Uruguay,* 1977, 48, 1, 23.

Louis Bar

Denumirea de *„sindrom Louis Bar“* sau de *„ataxie-telangiectazie“* definește o entitate anatomoclinică descrisă în anul 1941 de către D. Louis Bar, în care se asociază manifestări neurologice (ataxie cerebeloasă) și cutaneomucoase (telangiectazii).

Simptomatologie

Manifestări neurologice :

Ataxia cerebeloasă este manifestarea care domină tabloul clinic. Ea apare de regulă după primele încercări de mers, se instalează progresiv și predomină la membrele inferioare, făcînd mersul imposibil. Bolnavul prezintă totdeauna mers ataxic și în multe cazuri și tremurături intenționale, mișcări coreoatetozice sau mioclonii.

Manifestări extrapiramidale apar mai tardiv decît ataxia și constau în: rigiditate plastică, hipertonie și disartrie. Faciesul este inexpresiv, cu aspect de „mască".

Manifestări piramidale, mai puțin importante și inconstante, caracterizate prin diminuarea reflexelor osteotendinoase (mai ales cele ahiliene).

Manifestări cutaneomucoase:

Telangiectazii. Apar fie pe tegumente și atunci își au originea în plexurile venoase subpapilare fie pe conjunctivele bulbare și palpebrale, reprezentînd dilatația venulelor, capilarelor conjunctivale și palpebrale. Teleangiectaziile oculare apar după 3—4 ani de evoluție a bolii; sînt localizate bilateral, simetric (ca intensitate a leziunilor), au formă triunghiulară, cu baza limbică spre iris. Localizarea cutanată cea mai frecventă este la nivelul urechilor, pometilor, nasului, gîtului, mîinilor, picioarelor și spațiului popliteu. Ele apar de obicei după 2—5 ani de la debutul ataxiei (de obicei în jurul vîrstei de 5—6 ani); rareori precedă ataxia;

— sclerodermie localizată la față, urechi și pe fețele dorsale ale mîinilor;

— keratoză foliculară localizată mai ales în regiunea gîtului, feței, palmelor și plantelor; copiii au aspect „senil";

— pete pigmentare neregulate, cu aspect de „cafea cu lapte", localizate la față și pe trunchi; albinism;

— veruci cutanate; nevi pigmentari;

— eczemă atopică.

Manifestări oculare:

— apraxia oculară manifestată prin tulburarea caracteristică a motilității oculare; privirea laterală și pe verticală, deși pare imposibilă, se efectuează totuși dar cu oarecare lentoare și într-un ritm sacadat. În realitate nu există pareză sau paralizie a musculaturii oculare ci numai o tulburare funcțională oculomotorie;

— mișcări de contraversie oculară la rotația capului;

— dificultatea vederii conjugate (bilaterală);

— nistagmus rotator sau orizontal; strabism.

Tulburări psihice:

— întîrzierea dezvoltării psihice se constată tardiv; de multe ori nu este sesizată, datorită situării ei la granița normalului;

— tulburări de vorbire: dislalie; sterotipii verbale.

Manifestări ale aparatului imunoformator:

— atrofia amigdalină și a vegetațiilor adenoide;

— atrofia ganglionilor limfatici;

— absența sau hipoplazia timusului.

Infecții respiratorii recidivante: sinuzită; otită; bronșită; pneumonie; bronhopneumonie și chiar bronșiectazie; frecvența lor mare (aproximativ în 75% din numărul total al cazurilor) determină mortalitatea crescută la bolnavii cu sindrom Louis Bar; cele mai multe infecții sînt produse de germenii microbieni banali.

Anomalii asociate inconstant:

— disgenezie gonadică: organe genitale externe subdezvoltate; insuficiența maturației sexuale; hipospadias; epispadias;

— nanism armonic;

— spina bifida;

— picior varus ecvin.

Examenele bioumorale și imunologice evidențiază:

— limfopenie moderată, progresivă, cu deficit de imunitate celulară; în serul unor bolnavi se constată prezența unui factor inhibitor al transformării limfoblastice ;

— diminuarea titrului gamaglobulinelor serice ;

— diminuarea sau lipsa imunoglobulinelor A în serul sanguin ; în 50% din cazuri se asociază și cu diminuarea Ig E ;

— limfocitele B conțin cantități reduse de Ig A în 70% din cazuri ;

— sinteza de anticorpi după stimularea antigenică este mult redusă;

— testele intradermice cu diverși antigeni sînt în general negative.

Examen anatomopatologic. Cercetarea macroscopică evidențiază, ca aspect general, hipoplazia întregului aparat imunoformator (atrofia ganglionilor limfatici, amigdalelor, vegetațiilor adenoide, foliculilor limfatici din plămîni, piele și chiar a organului primar al competenței imunologice — absența sau hipoplazia timusului).

Substratul anatomic al manifestărilor neurologice îl constituie atrofia cerebelului în ansamblu, dar mai ales a vermisului, cu atrofie neuronală pînă la dispariția celulelor Purkinje, a celulelor granulare și a celor „în coșuleț" și demielinizarea substanței sale albe.

Deși în scoarța cerebrală, în trunchiul cerebral și în măduva spinării nu există anomalii structurale, se constată uneori proliferări gliale în substanța albă. Atrofia neuronală poate atinge și neuronii motori din coarnele anterioare, la care se asociază și o demielinizare a cordoanelor posterioare ale măduvei spinării.

În cerebel, în trunchiul cerebral și în măduva spinării se găsesc numeroase telangiectazii și dilatații venoase.

Etiopatogenie. Etiopatogenia nu este încă lămurită deoarece nici una din ipotezele avansate nu poate preciza legătura dintre sindromul cerebelos, telangiectaziile cutanate, tulburările de motilitate oculară și deficitul imunologic. Se știe însă că sindromul Louis Bar este o anomalie ereditară, transmisă după modul autosomal recesiv. Se cunosc numeroase cazuri familiale. Numărul cazurilor publicate pînă în anul 1978 era de 460 (D. Rigal, 1978). Cercetarea cariotipului a dus la constatarea unor numeroase și variate aberații cromozomale, cele mai frecvente fiind ruperea cromozomală, schimbările și rearanjările cromozomilor în mod întîmplător, nesistematizat. Cercetări recente au permis încadrarea sindromului Louis Bar în rîndul bolilor produse prin carență imunitară. Deficitul în imunoglobuline A serice se datorează, pe de o parte, capacității de sinteză redusă, iar pe de altă parte, catabolismului crescut, legat probabil de existența unui anticorp „anti"-Ig A. Titrul scăzut de Ig A explică localizarea infecțiilor supraadăugate aproape în exclusivitate la nivelul căilor aeriene, prin aceea că protecția imunitară a mucoaselor nazală, salivară și bronșică este asigurată în primul rînd de aceste imunoglobuline (Ig A constituie 90% din gamaglobulinele secretate de mucoasele arborelui respirator).

Ele sînt singurele imunoglobuline rezistente la acțiunea enzimelor proteolitice și a altor agenți ce pot desface legătura disulfidică din structura moleculară a imunoglobulinelor.

Nu este sigur însă dacă lipsa Ig A este singura responsabilă de marea receptivitate la infecții a acestor bolnavi, deoarece absența izolată a acestei fracțiuni se poate întîlni și la persoane sănătoase. Există și numeroase forme fruste sau tardive, în familiile unde există și cazuri cu forme complete.

Evoluţia şi prognosticul sînt severe, datorită întîrzierii dezvoltării ponderostaturale, imposibilităţii de a merge şi de a staţiona (din cauza ataxiei) iar din punct de vedere psihic, degradării progresive a intelectului. Decesul acestor copii survine în general în jurul vîrstei de 12—15 ani. Totuşi gravitatea şi severitatea sindromului Louis Bar nu sînt determinate de manifestările clinice caracteristice lui ci de incidenţa crescută a infecţiilor respiratorii, meningocerebrale sau septicemiilor, cu evoluţie gravă, deseori chiar mortală, datorită deficienţei în apărarea imună.

Prin mecanisme necunoscute, în evoluţia acestui sindrom apar, cu frecvenţă crescută, variind între 10—15% din cazuri (după diverşi autori), unele afecţiuni maligne ale sistemului limforeticular. Dintre acestea se întîlneşte mai frecvent leucoza limfatică, limfosarcomul, reticulosarcomul, meduloblastomul şi boala Hodgkin. Această evoluţie către degenerare malignă reflectă o modificare care afectează funcţia limfocitelor, în urma căreia este împiedicată reacţia de hipersensibilitate şi reducerea răspunsului limfocitelor la fitohemaglutinină. O ipoteză foarte nouă este cea care încearcă să explice susceptibilitatea crescută a limfocitelor T la transformarea neoplazică, ca fiind secundară inabilităţii cronice a timusului în stimularea maturităţii complete a celulelor din populaţia limfocitelor timodependente.

Din punct de vedere al evoluţiei, sindromul Louis Bar trece prin 4 etape (clasificarea lui C. H. Thomas — 1967, citat de A. L. Radian şi colab., 1978) :

1. aspect clinic cvasinormal ;

2. ataxie, telangiectazie ;

3. apariţia simptomelor cerebeloase, oculomotorii şi psihice ;

4. apariţia semnelor extrapiramidale şi a marasmului mintal.

Tratament. Neexistînd un tratament specific, toată atenţia se îndreaptă asupra componentei imunologice deficitare din cadrul acestui sindrom.

Antibioterapia modernă constituie un progres considerabil în tratamentul acestui sindrom de carenţă imunitară, permiţînd supravieţuirea bolnavilor altădată condamnaţi, datorită repetatelor infecţii ale aparatului respirator. În puseul acut este preferată administrarea tetraciclinelor pe cale orală iar în cazurile mai puţin severe, administrarea parenterală de benzatinpenicilină.

În scop profilactic, penicilinoterapia este capabilă, teoretic, să prevină infecţiile cu pneumococi sau streptococi. Asanarea focarelor infecţioase este o condiţie profilactică obligatorie la aceşti bolnavi.

Administrarea de gamaglobuline, ca terapie de substituţie, îşi găseşte indicaţia majoră în aceste cazuri, deşi efectele acestei terapii sînt paleative ; conţinutul relativ redus în Ig A al soluţiilor de gamaglobuline standard (atît în concentraţia 10% cît şi 16%) determină efectele terapeutice reduse. În cazul infecţiilor intercurente se recomandă totuşi administrarea a cîte 1,2 ml/kilocorp din soluţia 10%, repetată la interval de 7 pînă la 10 zile (interval determinat de catabolismul relativ rapid al Ig A, în comparaţie cu al celorlalte Ig). În scop profilactic se recomandă administrarea gamaglobulinei standard, în doze de 0,5 ml/kilocorp din soluţia 10% sau 0,3 ml/kilocorp din soluţia 16%, repetată, dacă este cazul, după 10—14 zile.

Administrarea plasmei pe cale i.v., în cantităţi crescute şi repetate, poate avea efecte favorabile în unele cazuri.

Bibliografie

1. LOUIS BAR D. — *Confin. neurol. (Basel)*, 1941, 4, 32.
2. BELLANTI A., ARTENSTEIN S., MUESCHER L. — *J. Pediat.*, 1966, 37, 924.
3. THIEFFRY S., ARHUIS M., FARKAS-BARGETON E., LE VAN VINH — *Ann. Pediat.*, 1966, 42, 12, 749.
4. ESCANDE P. J., HEWITT J. — *Presse méd.*, 1969, 10, 339.
5. KREINDLER A. — Neurologie, vol. I, Ed. Academiei R.S.R., București, 1971, 372.
6. GEMME G., CORDONE G., CAMELLI A., GROSSIBIANCHI L. — *Minerva Ped.*, 1975, 27, 16, 973.
7. LE GALL E., CONTEL J. — *Ann. Pédiat.*, 1977, 24, 3, 241.
8. PUISSAN CH., RISBOURG B., LAUREAN E., REGNET C., VAN PAPARINGHE M. — *Méd. infant.*, 1977, 84, 3, 315.
9. HASEN R. L. — *Amer. J. Dis. Child.*, 1977, 131, 5, 518.
10. CAMERON E., SESHADRI R., MOHAN-PAI K., DENT P. — *J. Pediat.*, 1977, 91, 2, 269.
11. RADIAN A. L., RADIAN B. A., POPOVICI FL. — *Oftalmologia (Buc.)* 1978, 22, 1, 77.
12. RIGAL D. — *Méd et Hyk.*, 1978, 36, 1.280, 1 117.

Lowe

Descris în anul 1952 de către U. C. Lowe împreună cu M. Terrey și E.A. McLachlan ca o anomalie metabolică congenitală, sindromul este caracterizat *clinic* prin prezența anomaliilor neurologice, oculare și renale iar *biologic* prin acidoză metabolică, proteinurie și hiperaminoacidurie. Sindromul este cunoscut, din cele mai multe publicații, atît sub denumirea de *„sindrom Lowe“* cît și sub alte denumiri: *„sindrom Lowe-Terrey-McLachlan“*, *„sindrom Lowe-Bickel“*, *„sindrom oculo-cerebro-renal Fanconi“*.

Simptomatologie. Majoritatea cazurilor de îmbolnăviri apar la sugari și copii mici deși vîrstele extreme la care s-a descris prezența sindromului sînt de 1 lună pînă la 21 de ani. Din cazurile publicate, 75% au debutat în primul trimestru de viață iar 20% în primul an. Faptul că numeroase cazuri apar la sugar explică în parte sărăcia tabloului simptomatic și totodată și gravitatea evoluției (copiii decedînd foarte devreme). Bolnavii prezintă:

Dismorfie facială, prezentă în 50% din cazuri.

Aspectul bolnavului este caracteristic: copiii au capul mare, cu bose frontale, urechi mari și nas coroiat; pielea capului este fină; paniculul adipos redus dar cu circulație venoasă superficială evidentă. Copiii sînt blonzi și prezintă de multe ori semne evidente de rahitism (la craniu, torace și extremități).

Nanism cu caracter armonic; întîrzierea dezvoltării ponderale este paralelă cu cea staturală iar osteoporoza întregului schelet osos este regula.

Manifestări neurologice:

— hipotonie musculară mai accentuată cînd copilul este mai mic; hipotonia musculară se însoțește de hiperlaxitate ligamentară, permițînd copiilor să ia poziții de-a dreptul acrobatice;

— abolirea și numai rareori diminuarea reflexelor osteotendinoase fie de la naștere fie că dispar după ce au fost normale la naștere și chiar în primele luni de viață;

— convulsii (extrem de rar); agitație motorie permanentă;

— întîrziere psihică constantă și importantă (coeficientul intelectual depășește rareori 50%).

Manifestările oculare constante și intense determină de regulă orbirea copiilor. Dintre acestea, cele mai frecvente sînt :

— cataracta congenitală bilaterală (întîlnită în circa 95% din cazuri) ; acoperă aproape în totalitate cristalinul, lăsînd numai la periferia acestuia o zonă transparentă ;

— glaucom congenital în 30% din cazuri (asociat uneori și cu cataractă congenitală) devine aparent de la naștere sau în primii 2 ani de viață ; hipertonia oculară este moderată iar volumul ochiului rămîne de cele mai multe ori normal ; rareori, cînd presiunea intraoculară este mare, apar rapid buftalmie iar tardiv leziuni retiniene ireversibile.

Mai rar se constată :

— microftalmie ; exoftalmie ; enoftalmie ;

— nistagmus rotator ;

— mioză (atît de importantă încît face uneori imposibil examenul cristalinului și al fundului de ochi) ;

— leziuni corneene primitive sau secundare hipertoniei oculare.

Manifestări renale : deși afectarea tubulară este totdeauna severă iar glomerulul este afectat și el (dar mai puțin), bolnavul nu prezintă nici o manifestare clinică ; excepțional pot să apară hematurie și microlitiază evidentă macroscopic, atunci cînd calciuria este foarte importantă și cînd pH urinar este crescut.

Manifestări din partea sistemului osos :

— osteoporoză generalizată ;

— fragilitate osoasă (deseori apar fracturi spontane) ;

— modificări rahitice craniene, toracice și ale membrelor ; rahitismul este frecvent întîlnit și apare de obicei în primii 2 ani de viață, excepțional după vîrsta de 7 ani ; este sever și duce la alterări metafizare și fracturi diafizare.

Alte manifestări asociate inconstant :

— instabilitate termică manifestată adesea prin puseuri febrile intense și repetate, inexplicabile (în afara oricărui proces infecțios) ;

— întîrzierea apariției nucleilor de osificare ;

— adipozitate excesivă ;

— eczemă ;

— criptorhidie ;

— surditate.

Examenele de laborator furnizează date extrem de importante, edificatoare pentru sindromul Lowe :

— proteinurie moderată (0,5—3 g/l) dar constantă, de tip tubular, cu predominanța pierderii de globuline;

— cilindrurie și leucociturie moderate ;

— glicozurie (minimă și intermitentă) dar cu valori normale ale glicemiei, ceea ce dovedește că glicozuria se datorează numai leziunilor tubulare renale ;

— scăderea importantă a *clearance*-ului creatininei ;

— hipofosfatemie cu hiperfosfaturie (depășind 50 mg/kilocorp/zi) ;

— fosfatazele alcaline crescute ;

— calcemie normală ; calciurie scăzută sau normală ;

— acidoză cronică hipercloremică ; pH sanguin scade sub 7,35 ; rezerva alcalină sub 20 mEq/litru ; clorul sanguin crește peste 108 mEq/litru ;

— pH urinar în jur de 6 (determinat de prezența bicarbonaților în cantitate apreciabilă în urină) ;

— scăderea amoniogenezei ;

— hiperaminoacidurie constantă dar moderată, cu aminoacidemie normală ; este o pierdere renală globală de aminoacizi și nu selectivă ;

— eliminare crescută de acizi organici ; acid piruvic, alfa-cetoglutaric și citric.

Electroencefalograma evidențiază trasee bioelectrice normale sau moderat alterate (aspecte de disritmie cerebrală).

Encefalografia gazoasă poate arăta uneori dilataţia ventriculilor cerebrali sau atrofie corticală (adesea frontală).

Electromiografia şi biopsia musculară sînt, de cele mai multe ori, normale, dovedind că hipotonia generalizată şi areflexia tendioasă sînt de origine nervoasă şi nu musculară.

Examenul anatomopatologic, în general, cît şi al sistemului nervos, rinichiului şi ochiului, în special, nu evidenţiază leziuni specifice. În SNC se întîlnesc uneori alterări difuze cu demielinizare şi prezenţă de granulaţii în spaţiile perivasculare.

În rinichi, leziunile depind de stadiul bolii. La început parenchimul renal este normal.

Tardiv apar atingeri glomerulare, mergînd pînă la atrofie şi dilatări tubulare ale anselor Henle şi ale tubilor colectori.

Etiopatogenie. Etiologia nu este cunoscută iar patogenia mult discutată şi controversată.

Se consideră, de cei mai mulţi autori, că sindromul Lowe este determinat de un deficit tubulorenal datorat unei tulburări metabolice ereditare, de sinteză a acizilor organici sau de metabolism a ornitinei, care se manifestă prin aminoacidurie şi diminuarea capacităţii renale de a forma şi excreta ionul de amoniu.

Cercetarea metabolismului calciului la bolnavi a dus la constatarea că absorbţia sa intestinală este tulburată şi corectată după administrare îndelungată de calciu şi vitamină D.

De asemenea şi metabolismul fosfaţilor este perturbat, ducînd la hipofosfatemie şi hiperfosfaturie.

Tulburarea metabolismului fosfocalcic este responsabilă de rahitismul sever şi de o parte din anomaliile osoase şi neurologice ale sindromului Lowe. Manifestările nervoase sînt, după unii autori, primitive (congenitale) iar după alţii secundare unei encefalopatii metabolice. Manifestările oculare par a fi, după cei mai mulţi autori, primitive, probabil prin tulburarea dezvoltării embrionare între săptămîna a 5-a şi a 8-a.

Sindromul Lowe se întîlneşte destul de rar în patologia pediatrică. Se transmite ereditar după modul recesiv, legat de sex (afectează doar băieţii) sau dominant (cazuri izolate) atît la fete cît şi la băieţi.

În cazurile X recesive sînt afectaţi exclusiv indivizii de sex masculin, anomalia genetică fiind transmisă de mamă ; totuşi s-a constatat că nici mamele copiilor bolnavi nu sînt indemne, ele prezentînd unele din semnele clinice ale sindromului : decolare retiniană ; cataractă sau hiperaminoacidurie.

Cazurile apar rareori izolate, cele mai multe avînd caracter familial. Cercetarea cariotipului nu a arătat anomalii de formă, număr sau de dispoziţie a cromozomilor.

Evoluţia şi prognosticul sînt nefavorabile. Prognosticul imediat este relativ bun dar cel îndepărtat este nefavorabil, deoarece copiii rămîn cu o mare întîrziere psihică şi cecitate.

Tratament. Nu există tratament etiologic.

Tratamentul simptomatic urmăreşte :

— corectarea acidozei prin administrare de poţiuni alcalinizante (cu citraţi de sodiu, de potasiu, bicarbonat de sodiu) şi prin regim dietetic hipoclorurat ;

— corectarea rahitismului prin administrare de vitamină D_3 în doze mari (2 000—20 000 U/zi) în funcţie de vîrstă şi de rezistenţa la tratament.

Toţi aceşti factori terapeutici reuşesc să amelioreze modificările osoase și renale, dar manifestările oculare, creșterea și dezvoltarea copilului rămîn neinfluențate.

Cataracta poate beneficia de tratament chirurgical ; poate însă recidiva și să necesite, cu timpul, repetarea intervenției.

Glaucomul va fi totdeauna tratat chirurgical prin goniotomie ; rezultatele sînt însă mediocre.

Bibliografie

1. LOWE C. U., TERREY M., McLACHLAN E. A. — *Amer. J. Dis. Child.*, 1952, 83, 164.
2. MARCULESCU I., LEU E. CH., MARDARE D., DRĂGAN S., STOG I. — *Pediatria (Buc.)*, 1963, 12, 253.
3. TRAUTMANN I. — *Klin. Mbl. Augenheilk.*, 1964, 145, 60.
4. TEXIER L. J., JOLLY G., BACH CH. — *Ann. Pédiat.*, 1971, 18, 12, 825.
5. CYVIN B., WIEDEMANN J., BATHEN J. — *Acta paediat. scand.*, 1973, 62, 3, 309.
6. ROYER P. — Néphrologie pédiatrique, Ed. Flammarion, Paris, 1975, p. 78.
7. BAILEY R., CORELLI W., SHANNON T. — *Arch. Dis. Child.*, 1976, 51, 7, 558.
8. PAVONE L., MUSUMECI S., LI VOLTI S., DISTEFANO G., MOLLICA F. — *Helvet. Paediat. Acta*, 1977, 31, 6, 509.
9. DELLEMAN J. W., BLEEKER-WAGEMAKERS E. M., VAN VEELEN A. W. — J. Pediat. Ophth., 1977, 14, 205.

Lutembacher

Sindromul descris în anul 1916 de către R. Lutembacher reprezintă o malformație cardiacă complexă, care constă în asocierea constantă a unui defect congenital septal interatrial cu stenoza mitrală congenitală sau dobîndită ; sindromul este cunoscut și sub denumirea de *„sindrom L“*.

Simptomatologie. Deși există defect septal interatrial nu apare cianoză, deoarece șuntul este arteriovenos (stînga-dreapta) ; sînt totuși rare cazuri, în care șuntul este inversat și atunci apare precoce cianoză. Există însă și posibilitatea ca cianoza să se instaleze tardiv, atunci cînd ventriculul drept devine insuficient și sîngele care stagnează în atriul drept trece în atriul stîng (cianoză tardivă Bard-Curtillet). Se constată :

— palpitații „în salve“ ;

— dispnee ;

— suflu presistolic în spațiul III și IV intercostal stîng ;

— tegumente palide.

Examene radiologice. Radiografia și radioscopia cardiacă evidențiază :

— cord mărit în toate diametrele (globulos) sau dilatarea considerabilă a atriului drept ;

— hiluri pulsatile (evidente la examenul radioscopic) prin dilatarea ramurilor arterei pulmonare („dans hilar“ Danielius) ;

— arc aortic mic, îngustat ;

— atriul stîng nu este dilatat (spre deosebire de stenoza mitrală reumatică, în care atriul stîng este totdeauna mult mărit).

Cateterismul cardiac este extrem de util pentru diagnostic, prin aceea că evidențiază ;

— diferența de presiune diastolică între atriul stîng și ventriculul stîng ;

— confirmă existența unui șunt important interatrial ;

— creșterea valorii oxigenului în sîngele din atriul drept, datorită scurtcircuitului stînga-dreapta.

Examenul electrocardiografic evidențiază importante modificări bioelectrice manifestate prin :

— devierea axului electric al inimii spre dreapta (dextrogramă) ;

— undă P înaltă în primele două derivaţii standard ;

— complexe QRS bifazice ;

— bloc parţial sau complet de ramură dreaptă.

Examenul anatomopatologic confirmă existenţa anomaliilor cardiace caracteristice sindromului Lutembacher :

— comunicare interatrială, îmbrăcînd două aspecte :

a) deschiderea secundară a găurii Botal produsă ca o consecinţă a stenozei mitrale ;

b) defect congenital primitiv al septului interatrial de dimensiuni (de obicei) mari ;

— stenoză mitrală ;

— arteră pulmonară dilatată.

Etiopatogenia nu este lămurită. Defectul congenital apărut sub influenţe necunoscute interesează dezvoltarea morfologică a inimii şi determină modificări hemodinamice importante. Prezenţa stenozei mitrale menţine constant sensul şuntului stînga-dreapta, ceea ce explică absenţa cianozei. În stadiul tardiv de evoluţie se poate instala şi cianoza, printr-un mecanism patogenic mixt : volum redus de sînge circulant, datorită stenozei mitrale, precum şi instalarea insuficienţei ventriculului drept.

Evoluţia şi prognosticul sînt bune în cele mai multe cazuri ; uneori însă poate apărea fibrilaţie atrială. Într-un stadiu avansat de evoluţie (nefavorabilă) se instalează insuficienţă cardiacă dreaptă (favorizată şi de existenţa tulburărilor de ritm) şi insuficienţă bronhopulmonară ; în rare cazuri apar embolii sau tromboze ale arterei pulmonare.

Tratament. Singurul tratament indicat, numai în unele cazuri şi în anumite stadii de evoluţie a leziunii cardiace, este cel chirurgical. Indicaţia intervenţiei chirurgicale este determinată de gradul stenozei mitrale (mai ales în stenozele foarte strîmte) şi de gradul de hipertensiune pulmonară. Intervenţia constă în comisurotomie mitrală sau divulsie digitală valvulară şi închiderea comunicării interatriale prin atrioseptopexie.

Bibliografie

1. LUTEMBACHER T. — *Arch. Mal. Coeur, Paris,* 1916, 9, 237.
2. SOULIÉ P., BAUVRAIN Y., SIBILLE A. — *Arch. Mal. Coeur, Paris,* 1954, 47, 97.
3. THEODORESCU B., PAUNESCU C. (sub redacţia) — Cardiologia (vol. I şi II), ed. a II-a, Ed. medicală, Bucureşti, 1963, p. 203, 1 026.
4. FROMENT R., SAINT-PIERRE A., GALLABARDIN L., AGE C. — *Presse méd.*, 1969, 10, 368.

Lyell

Sindromul descris în anul 1956 de către A. Lyell reprezintă o epidermoliză buloasă masivă, asociată cu un sindrom general grav şi cu leziuni oculare severe. Sindromul de *„necroliză epidermică acută“* a fost descris iniţial de către Debré, Lamy şi Lomotte în anul 1939, sub numele de *„toxidermie buloasă cu epidermoliză buloasă“*.

Sindromul Lyell este cunoscut şi sub alte denumiri : *„eritrodermie buloasă cu epidermoliză“*, *„necroza epidermică toxică“*, *„epidermoliza acută toxică“*, *„epidermoliza combustiformă acută“*, *„necroliza epidermală toxică“*, *„dermatoză buloasă alergică“*.

Simptomatologie.

Manifestări generale cu apariție bruscă, realizînd în ansamblu un sindrom general grav:

— hiperpirexie;

— alterarea stării generale: astenie; stare de prostrație; facies toxic; deshidratare importantă;

— stare subcomatoasă, convulsii iar, în final, comă profundă.

Manifestări cutanate apar de obicei după 2—3 zile de la apariția manifestărilor generale ale sindromului.

Epidermoliza buloasă este leziunea cutanată caracteristică și constantă. Debutul manifestărilor cutanate este de obicei brusc și se manifestă prin apariția unei erupții maculoase, a unui eritem în plăci sau placarde, localizat la început la față, dar cu tendință rapidă la generalizare, luînd aspect scarlatiniform. Ulterior, pe acest fond, apar bule mari (cu diametrul variabil, între 10 și 20 cm) care confluează rapid; ele se rup ușor și determină decolarea epidermului lăsînd mari zone denudate, de culoare roșie vie, zemuinde (asemănătoare cu leziunile din arsurile produse de lichidele fierbinți asupra tegumentelor). Se realizează în acest moment aspectul de eritrodermie cu epidermoliză generalizată, extensivă.

După o evoluție de 1—3 zile, leziunile cutanate regresează treptat, vindecarea completă durînd între 10 și 15 zile, după care rămîne uneori o descuamație generalizată sau cicatrici.

Ca manifestare clinică subiectivă, specifică copilului, se întîlnește aproape de regulă hiperestezia dureroasă cutanată, însoțită de agitație mare (rezistentă la medicația sedativă).

Manifestările clinice ale mucoaselor precedă leziunile cutanate și se manifestă prin:

— eroziuni ale buzelor, ale mucoaselor jugale și linguale;

— leziuni peribucale (ragade, fisuri);

— stomatită însoțită de disfagie și rareori chiar de trismus.

Manifestări oculare, constant asociate manifestărilor cutaneomucoase, sînt severe și de multe ori ireversibile. Bolnavii prezintă:

— leziuni ale conjunctivelor (bulbare și palpebrale) cu formare de bule, care evacuîndu-se spontan, determină formarea de ulcerații;

— keratite (care duc relativ rapid la opacifierea corneii);

— ulcerații conjunctivale ce pot duce, de multe ori, la organizarea de cicatrice conjunctivale cu evoluție progresivă spre sinechii, bride sau sinblefarom.

Alte manifestări clinice asociate inconstant:

— oligurie sau anurie ca o consecință a instalării unei nefrite interstițiale;

— subicter, cu sau fără hepatomegalie, ca expresie a unei suferințe hepatice de tip toxic.

Examenele de laborator pun în evidență modificări biochimice nespecifice și inconstante:

— retenție azotată;

— hipoproteinemie cu hipogamaglobulinemie;

— cercetarea bacteriologică a conținutului bulelor epidermice nu pune în evidență, în cele mai multe cazuri, germeni patogeni.

În cazurile în care se infirmă etiologia medicamentoasă a sindromului se va insista în cercetarea etiologiei stafilococice, prin repetate examene bacteriologice, teste de patogenitate stafilococică și tipare fagică, din conținutul leziunilor cutanate sau din focare extracutanate (nas, gît, urechi).

Anatomie patologică. Ansamblul general al modificărilor histopatologice cutanate reprezintă o atingere gravă, electivă a epidermului, contrastînd cu integritatea dermului. Examenul microscopic al epidermului evidențiază necroză totală sau parțială cu clivaj în straturile epidermice sau cu detașarea epidermului, la joncțiunea dermoepidermică ; celulele epidermice capătă contur neregulat iar multe dintre ele sînt reduse la o masă omogenă, în care plutesc resturi de nuclei alterați (picnotici, lizați parțial sau cu vacuoliză).

Dermul este indemn în cele mai multe cazuri ; totuși uneori se asociază și o discretă afectare dermică, constînd în prezența unui infiltrat perivascular discret cu aspect inflamator.

În formele stafilococice, ca manifestări histopatologice caracteristice se constată necroliza epidermică cu clivaj în partea superioară a epidermului, în timp ce epidermul subiacent și dermul rămîn indemne.

Studiul ultrastructural precizează mecanismul de clivaj intraepidermic, dovedind că ruptura (clivajul) se produce la nivelul desmozomilor și că este precedată de dispariția vacuolelor intracelulare, care conțin o enzimă proteolitică.

Imunofluorescența este negativă în forma stafilococică și pozitivă în forma cu etiologie toxico-medicamentoasă, indicînd prezența de gamaglobuline și de complement la nivelul substanței intercelulare.

Etiopatogenia sindromului nu este lămurită. Faptul că aproximativ 80% din cazuri apar după administrarea anumitor medicamente — produse chimice și biologice — l-a determinat pe Lyell să avanseze ipoteza acțiunii toxice directe a unor droguri asupra întregului organism dar cu răsunet deosebit asupra țesutului cutaneomucos.

Printre medicamentele incriminate în apariția acestui sindrom se numără, în primul rînd, sulfamidele „retard" și penicilina, iar în al doilea rînd, fenilbutazona, aspirina, amidopirina, sărurile de aur, pulberea Doweri, barbituricele, fenolftaleina, fenilhidantoinele, rovamicina, actinomicina, vaccinul antipoliomielitic, serul antiscarlatinos.

Mai rar, apariția sindromului Lyell este declanșată de ingestia unor alimente alterate. Intervalul de timp dintre ingestia acestor medicamente sau alimente și pînă la apariția primelor manifestări clinice este variabil, de la 4 pînă la 14 zile.

Ipoteza acțiunii toxice directe a medicamentelor lasă astăzi din ce în ce mai mult loc ipotezei toxialergice, după care întregul tablou clinic este datorat unei hipersensibilități înnăscute față de anumite medicamente, printr-un deficit enzimatic genetic. În favoarea acestei ipoteze pledează unele argumente ca de exemplu :

— apariția acestui sindrom la bolnavi care au mai avut în antecedente manifestări alergice cutanate ;

— tabloul clinic al sindromului apare chiar la doze infime de medicamente, cele mai multe dintre ele fiind recunoscute ca alergizante ;

— reapariția manifestărilor clinice la încercările de a relua administrarea aceluiași medicament ;

— acțiunea favorabilă a medicației corticosteroide asupra leziunilor cutanate.

În afara ipotezei toxialergice, valabilă în circa 80% din cazuri, în celelalte 20% nu se poate face nici o legătură de cauzalitate cu administrarea vreunei substanțe medicamentoase. În aceste cazuri, după ipoteza lui Bureau și Tyson, este vorba de o etiologie bacteriană, cel mai probabil cauzată de stafilococul auriu hemolitic coagulazopozitiv tip II, izolat în mai multe rînduri din unele produse patologice obținute de la bolnavi care prezentau prodroame cu aspect infecțios (corize, angine).

Dar se constată din ce în ce mai frecvent că în cazul etiologiei stafilococice, atît la adult cît și la copil, apariția sindromului Lyell este favorizată de carențele imunitare pe care le prezintă mulți bolnavi. De obicei, sindromul Lyell stafilococic apare la scurt timp după o infecție extracutanată sau chiar cutanată: rinofaringită, otită, conjunctivite, impetigo, perionixie, omfalită. Tipul frecvent incriminat este stafilococul auriu patogen hemolitic coagulazopozitiv, fagic tip 71 și fagic 2. Ca mecanism patogenic se admite astăzi (M. Larrègue și colab., 1978) că stafilococul auriu, serotip 2, declanșează sindromul Lyell prin acțiunea toxinelor exfoliante secretate de el (puse în evidență în anul 1972 de către M. Melish și colab.). Dealtfel, epidermoliza datorată exotoxinei exfoliante stafilococice este un fenomen comun scarlatinei stafilococice (vezi sindromul Hay), sindromului Lyell și sindromului Ritter (vezi aceste sindroame).

Sindromul Lyell este întîlnit rar în patologia pediatrică și apare la orice vîrstă; predilecția principală este manifestată pentru vîrsta adultă și pentru sexul feminin. S-au citat însă numeroase cazuri la copilul mare și numai excepțional de rar și la sugar.

Prin manifestările clinice asemănătoare, sindromul Lyell se apropie de sindromul Stevens-Johnson, motiv pentru care unii autori consideră cele două sindroame ca pe una și aceeași afecțiune. În sindromul Stevens-Johnson, însă, predomină leziunile mucoaselor (oculară, bucală, genitală), în timp ce leziunile cutanate lipsesc sau, cel mult, se reduc la pete eritematoase și papule. Dacă apar rareori și vezicule sau bule, ele nu ating mărimea celor din sindromul Lyell și nu se ajunge la decolări mari cu necroză epidermică; cel mult se pot observa cîteva ulcerații acoperite de cruste negricioase. Pe de altă parte, în sindromul Stevens-Johnson evoluția este mai puțin gravă decît în sindromul Lyell. Astăzi teoria „unicistă“ consideră necrobioza toxică epidermică drept o variantă severă a eritemului polimorf iar aceasta ca fiind forma minoră a sindromului Stevens-Johnson. Toate acestea trei pot fi considerate ca forme clinice de gravitate (intensitate) diferită ale aceleiași boli (Bazex și colab.):

— stadiul I: eritem polimorf;

— stadiul II: sindromul Stevens-Johnson;

— stadiul III: sindromul Lyell.

Tot prin simptomatologia clinică apropiată dar și prin etiologia comună (stafilococ auriu hemolitic), sindromul Lyell cu etiologie sigur infecțioasă se aseamănă și cu sindromul Ritter; deosebirea fundamentală constă în momentul apariției manifestărilor clinice (primul predomină la vîrsta adultă iar al doilea la copil în general și la sugar în special). Astăzi, M. Larrègue și colab. (1978) includ forma clinică a nou-născutului în „sindromul Ritter-Lyell“.

Evoluția și prognosticul sînt severe; totuși, în comparație cu adultul, evoluția la copil este mai bună. Mortalitatea este crescută, ajungînd între 1/3 și 2/3 din numărul total de bolnavi; decesul survine în primele 3—4 zile de boală, printr-un sindrom toxiinfecțios. În cazurile cu evoluție favorabilă vindecarea se produce fără sechele, în circa

10—15 zile. În unele cazuri, după vindecarea completă persistă o discretă pigmentație cutanată și uneori chiar cicatrice.

Tratament

1. *Curativ :* reprezintă o urgență medicală și constă în :

— Administrare de antibiotice cu spectru larg, recunoscute netoxice și nealergizante, în special penicilinele de semisinteză, penicilinazorezistente, pentru a combate agentul patogen (dacă acesta a fost identificat), dar mai ales „ca protecție“ pentru a combate suprainfecțiile, atît de ușor posibile. Cele mai bune rezultate se obțin prin utilizarea : meticilinei în doză de 100 mg/kilocorp/zi ; cefaloridinei (Ceporin) 50 mg/kilocorp/zi ; pristinamicinei (Stafilomicină) 50—100 mg/kilocorp/zi. Antibioterapia generală se asociază cu cea locală, prin utilizarea pomezilor cu neomicină.

— Administrarea de hormoni corticosteroizi, cît mai precoce și în doze mari, preferabil cel puțin în perioada tratamentului de atac, pe cale intravenoasă, numai în formele toxice-medicamentoase. În formele stafilococice corticoterapia poate deveni chiar periculoasă.

— Administrare de medicamente antialergice din grupul antihistaminicelor de sinteză : romergan, nilfan, feniramin etc.

Tratamentul formelor grave necesită spitalizarea în servicii de terapie intensivă, urmărindu-se :

— reechilibrarea hidroelectrolitică ;

— evitarea apariției escarelor și suprainfectarea lor ;

— corectarea pierderilor de căldură prin convecție, radiație, evaporare, prin crearea unor condiții de confort termic, prin păstrarea unei temperaturi optime în încăpere și prin aplicarea pe leziuni a unor folii de colagen sau chiar a unor placarde de piele de porc.

Dacă copilul este foarte mic (mai ales nou-născutul) va fi introdus într-o izoletă și va fi îngrijit în condiții de sterilitate sigură, ca pentru o arsură severă, printr-o terapie intensivă, adecvată vîrstei și cazului în speță.

Formele medii de boală pot fi îngrijite și în spitalele de pediatrie, de dermatologie sau chiar și la domiciliu, acolo unde condițiile igienico-sanitare o permit.

În cazul existenței unor leziuni cutanate întinse, datorită pierderilor hidroelectrolitice și de proteine plasmatice, este necesară reechilibrarea hidroelectrolitică (rezolvîndu-se prin aceasta și hidratarea bolnavului) și reechilibrarea plasmatică prin administrarea de plasmă sau de substituenți.

Pentru a împiedica suprainfectarea leziunilor cutanate și mucoase se impune îngrijirea lor în condiții optime de asepsie și antisepsie, prin aplicare de unguente sau pudre antiseptice, cu antibiotice (netoxice și nealergizante) și vitamină A.

Tratamentul leziunilor oculare este totdeauna dificil și de multe ori dezolant, necesitînd ulterior plastii palpebrale sau keratoplastie.

2. *Profilactic :* ținînd cont de gravitatea evoluției și de indicele de letalitate crescut în sindromul Lyell, se impune limitarea administrării unor medicamente recunoscute ca sensibilizante, la bolnavi în general și la cei cu antecedente alergice, în special.

Bibliografie

1. LYELL A. — *Brit. J. Derm.*, 1956, 68, 355.
2. TYSON R. G., USHINSKI S. C., KISILEVOKY R. — *Amer. J. Dis. Child.*, 1966, 111, 386.
3. FOURRIER A., BOMBART E. — *Pédiatrie (Lyon)*, 1967, 1, 78.

4. BURDEA M., ROSE V., IŢICOVICI I.— *Pediatria (Buc.)*, 1969, 2, 143.
5. LONGHIN S., ANTONESCU ST., POPESCU A. — Dermatologie, Ed. medicală, Bucureşti, 1971, 327.
6. MALISH M. E., GLASGOW L. A., TURNER M. D. — *J. Infect. Dis.*, 1972, 125, 129.
7. RUDOLPH I. R., SCHWARTZ W., LEYDEN J. J. — *Arch. Derm.*, 1974, 110, 559.
8. BASSILOU V., THIVOLET J. — *Cah. Méd.*, 1977, 2, 31, 1 743.
9. NICOLAE A. — *Bacteriol.-Virusol.-Parazitol.-Epidemiol. (Buc.)*, 1978, 23, 1, 55.
10. MUREŞAN D., WOLFSHAUT A. — *Dermato-venerol. (Buc.)*, 1978, 23, 1, 55.
11. LARRÈGUE M., BRESSIEUX M. — *Bordeaux Méd.*, 1978, 11, 1, 63.

Mac Leod

Sindromul descris în anul 1954 de către W. Mac Leod reprezintă o anomalie predominant radiologică şi mai puţin clinică, caracterizat prin existenţa unei hiperclarităţi pulmonare unilaterale exclusiv parenchimatoasă, difuză şi omogenă, prin hipovascularizaţia plămînului homolateral şi prin tulburări respiratorii restrictive întîlnit atît la adult cît şi la copil, în cadrul unor afecţiuni bronhopulmonare, cîştigate sau congenitale.

Existenţa hiperclarităţii pulmonare a fost semnalată cu mult înaintea descrierii ample şi complete făcută de către Mac Leod, de către P. Swyer şi G. James din anul 1953 ; dealtfel, paternitatea sindromului aşa cum este prezentat el astăzi pare că este împărţită între Mac Leod (denumire frecventă a sindromului în literatura medicală anglo-saxonă) şi Janus (nume sub care este cunoscut acest sindrom în literatura franceză), care descrie independent, tot în anul 1954, această anomalie radiologică. Sindromul Mac Leod apare publicat şi sub alte denumiri, cum ar fi : *„sindrom Janus“*, *„sindrom Swyer-James“*, *„hiperclaritate pulmonară unilaterală“*, *„hemitorace clar“*, *„hipoplazia arterei pulmonare“*, *„formă neobişnuită de emfizem“*, *„emfizem unilateral nebulos al adultului“*, *„sindrom Giano“* sau de *„sindrom Bret“*.

Simptomatologie. Exprimarea clinică a sindromului Mac Leod este puţin evidentă şi nespecifică, suprapunîndu-se simptomatologiei clinice de bronşită sau bronşiectazie. Bolnavul prezintă :

— tuse de iritaţie (prin compresiune) ;

— diminuarea murmurului vezicular la nivelul unui hemitorace ;

— dispnee pînă la asfixie, uneori *„wheezing“* ;

— dureri toracice difuze.

De obicei diagnosticul se pune la adult dar în ultimul timp au fost şi cazuri diagnosticate la copii, aceştia prezentînd infecţii pulmonare repetate, tuse permanentă, obositoare, dispnee cronică, hipersecreţie bronşică.

La copilul sub 4 ani însă, debutul nu este atît de lent şi insidios ca în formele descrise mai sus, ci de multe ori brutal şi zgomotos.

Diagnosticul radiologic este deosebit de important. Fără examene radiologice complexe este imposibil de confirmat o suspiciune de diagnostic, cu atît mai mult cu cît chiar din definiţie reiese clar că sindromul Mac Leod „reprezintă o anomalie predominant radiologică şi mai puţin clinică“. Radiografia pulmonară evidenţiază hipertransparenţă pulmonară unilaterală, cu hilul plămînului de partea respectivă foarte mic şi fără semne de distensie parenchimatoasă ; plămînul de partea opusă se prezintă cu aspect normal. Diferenţa de tonalitate între zona hiperclară şi cea normală este uneori netă, alteori discretă (se poate evidenţia mai bine după expir forţat). Radiografia pune destul de uşor diagnosticul dacă se asociază cu tomografia frontală, aceasta din urmă evidenţiind mai bine deplasarea mediastinului şi intensitatea clarităţii plajelor pulmonare.

Bronhoscopia este utilă pentru că, pe de o parte, evidenţiază o hipersecreţie bronşică nespecifică sau o reducere a calibrului bronşic prin secreţiile bronşice în exces, pe de altă parte ajută la eliminarea diagnosticului de corp străin intrabronşic sau o compresiune bronşică, acestea fiind cele mai frecvente erori de diagnostic posibile.

Bronhografia indică faptul că bronhiile mari sînt normale, în timp ce bronhiolele periferice sînt foarte subţiri, realizînd aspectul de „arbore mort“, imagine foarte importantă pentru diagnosticul diferenţial cu hipoplazia pulmonară congenitală. În formele cronice însă bronhografia poate evidenţia prezenţa bronşiectaziilor.

Angiopneumografia arată reducerea unilaterală a calibrului arborelui arterial pulmonar.

Explorările funcţionale respiratorii, posibile numai la copilul ce a ajuns la o vîrstă care îl face capabil să colaboreze la acestea, indică fie rezultate normale fie unele modificări :

— reducerea capacităţii vitale ;

— scăderea debitului respirator ;

— reducerea ventilaţiei de partea plămînului afectat.

La copiii mai mici se pot face explorări izotopice respiratorii, investigaţii funcţionale respiratorii, dar prin metode indirecte :

— scintigrafia pulmonară cu 99mTc, care arată constant o hipofixare de izotopi la nivelul plămînului clar ;

— inhalarea 133Xe evidenţiază la copiii mici şi chiar la sugari un deficit de ventilaţie locală la nivelul zonelor hiperclare ;

— perfuzia de 133Xe, cu ajutorul căreia se studiază mai bine reducerea importantă a debitului pulmonar regional.

Examenul anatomopatologic demonstrează, în ansamblu, că este vorba de o boală datorată unui defect bronhovascular. Cele mai importante şi frecvent întîlnite dintre modificările histopatologice sînt :

— anomalii ale bronhiilor cartilaginoase prin insuficienţă cantitativă şi distribuţie neregulată a materialului cartilaginos ;

— agenezia sau hipoplazia arterei pulmonare, de partea plămînului hiperclar ;

— în masa pulmonară a unei zone hiperclare se constată o tramă parenchimatoasă foarte fină, asociată uneori cu imagini buloase sau chisturi pulmonare ;

— insuficienta dezvoltare a sistemului alveolar ;

— insuficienţa sau lipsa vascularizaţiei peretelui alveolar ;

— hipoplazia pulmonară.

Etiopatogenie. Din punct de vedere etiopatogenic este vorba de o tulburare de ventilaţie, de circulaţie pulmonară sau mixtă. Rezultă astfel următoarele modalităţi fiziopatologice :

1. *De origine circulatorie şi ventilatorie* (forma descrisă de Mac Leod) mai rară la copil (prezentă uneori numai la copilul mare). Această formă clinică frecventă la adult este mult timp asimptomatică şi descoperită întîmplător, cu ocazia examenelor radiologice sistematice ; foarte rar o hemoptizie poate atrage atenţia asupra ei.

Apariţia acestei forme clinice se datorează hipoplaziei unei artere pulmonare.

2. *De origine circulatorie* (formă descrisă de Janus):

a) prin anomalie vasculară unilaterală congenitală, cum este cazul absenţei unei artere pulmonare; compensator, vascularizaţia pulmonară este asigurată prin circulaţia sistemică bronşică; radiografia pulmonară arată diminuarea netă în volum şi densitate a unui hil pulmonar — semnul Danielius — caracteristic pentru aplazia arterei pulmonare;

b) prin leziune vasculară unilaterală cîştigată, aşa cum este cazul în cursul emboliei acute a arterei pulmonare (realizînd imaginea unui hil pulmonar mare şi clar, hiperclaritatea pulmonară traducînd în aceste cazuri existenţa zonelor ischemice), în cursul trombozei, după o intervenţie chirurgicală asupra unei artere pulmonare (pentru procese tumorale pulmonare sau bronşice) sau prin compresiunea externă a arterei pulmonare în hil, prin adenopatii tuberculoase; această ultimă posibilitate este întîlnită extrem de rar la copil.

3. *De origine ventilatorie*:

a) în cursul unor afecţiuni congenitale bronhopulmonare:

— emfizemul malformativ gigant este una din aceste afecţiuni congenitale, întîlnită la nou-născuţi şi la copiii pînă la 4—5 ani, manifestată clinic prin accese paroxistice de polipnee şi evoluţie spre asfixie; cauza acestei anomalii congenitale, în care hipertransparenţa pulmonară unilaterală este manifestarea radiologică evidentă, constă în existenţa bronhomalaciei congenitale a peretelui bronşic;

— bronşiectazia congenitală este a doua anomalie care determină apariţia sindromului Mac Leod la copiii în vîrstă de la 8 la 12 ani, după mai multe episoade infecţioase bronhopulmonare; disgenezia căilor respiratorii cu persistenţa stării embrionare a alveolelor este cauza acestei anomalii congenitale;

b) în cursul unor afecţiuni bronhopulmonare cîştigate (posibilitate mult mai rară la copil), dintre care se citează:

— emfizemul obstructiv (obstrucţia incompletă a unei bronhii mari, prin tumori sau corpi străini);

— emfizemul secundar postinfecţios (după tuberculoză, pneumopatii virotice sau bacteriene);

— emfizemul compensator produs prin distensia unei zone de parenchim pulmonar şi retracţia restului plămînului;

— distrofia pulmonară progresivă, manifestată printr-o distrucţie progresivă a parenchimului pulmonar.

Cauzele care guvernează şi explică apariţia sindromului Mac Leod sînt controversate. Cei mai mulţi cercetători încadrează acest sindrom în rîndul bronşiolitelor obliterante deoarece, după explicaţia acestora, leziunea iniţială ar constitui-o obstrucţia parţială a bronhiolelor şi consecinţa ar fi distrucţia parenchimatoasă, cu eventuala fibroză a septurilor interalveolare şi obliterarea capilarelor. În sprijinul acestei teorii pledează cîteva argumente:

— sindromul Mac Leod apare în 60—90% din cazuri la bolnavii cu repetate infecţii bronhopulmonare în antecedente;

— leziunea bronşică iniţială este determinată de agenţi patogeni diverşi: inhalaţii de corpi străini, inhalaţii toxice, iradiaţii toracice iatrogene pentru tumori (mai ales pentru tumoarea Wilms) sau procese infecţioase diverse (tuse convulsivă, rujeolă, infecţii cu adenovirusuri, primoinfecţie tuberculoasă);

— se asociază deseori și anomalii ale bronhiolelor, acestea constituind sediul remanierii de tip bronșiolită obliterantă și peribronșită ;

— există, de multe ori, asociate alterări vasculare discrete (hipertrofia mediei, obliterări ale capilarelor pulmonare).

Alți autori consideră că, din contra, cauza principală a gravității sindromului Mac Leod o constituie existența malformațiilor vasculare iar leziunile bronșice ar fi secundare hipoplaziei arteriale congenitale. În sprijinul acestei teorii pledează :

— absența antecedentelor infecțioase pulmonare la unii bolnavi ;

— diminuarea calibrului arterei pulmonare ;

— asocierea și a altor anomalii vasculare (mai ales renale).

Ambele teorii par logice deoarece există atît cazuri cu etiopatogenie bronșiolară cît și cazuri cu etiologie vasculară malformativă.

Numărul cazurilor la copii, publicate pînă în anul 1977, este de 23, dintre care o mică parte chiar la sugari.

Evoluția și prognosticul sînt în general bune dar cu timpul există riscul apariției hemoptiziilor și al anoxemiei permanente.

La copilul mic evoluția este mai severă decît la adult și copilul mare, letalitatea fiind cu atît mai mare, cu cît vîrsta copiilor este mai mică.

Sindromul Mac Leod predispune la bronhopatii recidivante, care duc cu timpul la leziuni ireversibile în structura bronhoalveolară. În unele cazuri, se pot instala atelectazii lobare, mai ales în lobii inferiori, prin obliterarea completă a bronhiei care, la debutul bolii, era numai parțial obliterată.

Tratament. Se vor evita și, dacă este cazul, se vor trata totdeauna infecțiile bronhopulmonare supraadăugate, prin administrare de antibiotice cu spectru larg.

În cazul emfizemului malformativ gigant al copilului se impune tratament chirurgical, constînd în pneumectomie sau lobectomie.

Bibliografie

1. MAC LEOD W. — *Thorax*, 1954, 9, 147.
2. BATTESTI J. P. — *Poumon*, 1965, 21, 207.
3. PETRESCU COMAN V., MIHALCIOIU E., SPODHEIM M. — *Pediatria (Buc.)*, 1972, 1, 1.
4. JEAN R., SIGUIER C., BENOIST M., PAUPE J., VIALATTE J. — *Ann. Pédiat.*, 1974, 21, 119.
5. GRIMBERG J. — *Viața med.*, 1976, 5, 145.
6. ECHENNE B., DEVAUX D., FERRAN L., ASTRUC J., BRUNEL D. — *Ann. Pédiat.*, 1977, 24, 8—9, 599.

Maffuci

Asociind angiomatoza cutanată cu discondroplazia, A. Maffuci descrie în anul 1881 sindromul care de atunci îi poartă numele, cunoscut însă și sub denumirea de *„sindrom Maffuci-Kast“*, *„discranie cutanată și discondroplastică“*, *„complexul condrodisplazie-angiomatoză“* și *„discondroplazie cu hemangiomatoză“*.

Simptomatologie.

Hemangiomatoza cutanată. Angioamele cutanate apar evidente chiar la nou-născut ; sînt plane sau tuberoase (de obicei de formă cavernoasă), localizate sau difuze. În alte cazuri, apariția angioamelor poate coexista sau preceda cu mult apariția leziunilor osoase. Au fost descrise cazuri în care angiomatoza a interesat nu numai tegumentele, ci şi organele interne. Destul de frecvent se constată la bolnavi telangiectazii numeroase şi limfangioame.

Discondroplazia difuză, manifestată prin :

— condroame osoase multiple apărute în perioada de creştere a copilului şi stabilizate odată cu încetarea creşterii ; sînt repartizate anarhic în tot organismul ;

— deviaţii, încurbări sau deformări ale membrelor însoţite uneori de impotenţă funcţională a regiunii respective ;

— fracturi multiple.

Alte anomalii inconstant asociate :

— vitiligo, sub forma unor pete neuniforme, de obicei numeroase, localizate mai ales pe gît, torace şi membrele inferioare ;

— hemiatrofie cerebrală ;

— nevi pigmentari numeroşi, de mărime şi repartiţie neregulată.

Examenele de laborator. Nici unul din examenele hematologice şi biochimice nu evidenţiază modificări specifice acestui sindrom.

Examenele radiologice pot evidenţia uneori, în angioamele cavernoase, fleboliţi sau angioliţi de mărime şi formă variabilă.

Cînd tabloului clinic clasic cunoscut al sindromului Maffuci i se asociază leziuni de vitiligo şi nevi multipli, se vorbeşte despre sindromul Maffuci-Kast.

Etiopatogenie. Etiologia este necunoscută ; se crede că apariţia tuturor anomaliilor se datorează unei devieri a elementelor mezenchimului embrionar, de origine genetică. Tulburarea dezvoltării embrionare a ţesutului mezodermic determină apariţia discondromatozei şi a multiplelor angioame ; dintre celelalte anomalii asociate, hemiatrofia cerebrală este datorită discraniei.

Evoluţie şi prognostic. Evoluţia este severă iar prognosticul infaust, datorită tendinţei spre degenerare malignă (întîlnită în 20% din cazuri), manifestată atît de anomaliile osoase cît şi de cele vasculare, transformîndu-se cu timpul în condrosarcoame, fibrosarcoame sau/şi angiosarcoame. Excepţional s-a descris evoluţia către glioame sau către o angiomatoză cerebromedulară.

Dezvoltarea progresivă a anomaliilor vasculare şi osoase — deşi ele sînt prezente din copilărie — conferă bolnavului, ajuns la vîrsta adultă, un aspect tragicomic.

Tratament. Ca şi în alte displazii mezodermale, nici aici nu există un tratament eficient.

Bibliografie

1. MAFFUCI A. — *Movimeto medico-chirurgico*, 1881, 3, 399.
2. BEAN W. B. — *Arch. int. Med.*, 1955, 95, 767.
3. SCHMIDT J. B., DETOMASI C., FARAHAT C., NEVES J., CAVALHAL S., CARVALHO A., FURLANETA J., SOUTO R. S. — *Arch franç. Péd.*, 1969, 2, 213.
4. VULCAN P. — Semne şi simptome cutanate în patologia generală, Ed. medicală, Bucureşti, 1972, p. 215.
5. PIUSSAN CH., RISBOURG B., LAUREAU E., RIGUET C., VAN POPERINGE M. — *Méd. infant.*, 1977, 84, 3, 315.

Mallory — Weiss

În anul 1929 K. Mallory împreună cu S. Weiss publică primele 4 cazuri, depistate *post mortem* la adulţi, de hemoragii digestive înalte, datorate unei fisuri longitudinale a mucoasei regiunii esogastrice, produse prin vărsături rebele sau prin alţi factori care creează hipertensiune intraabdominală. De atunci, sindromul care poartă numele celor doi autori a fost întîlnit de multe ori şi diagnosticat în timpul unor intervenţii chirurgicale pentru sîngerări digestive mari. Mai recent, de cînd endoscopia gastrică a devenit o investigaţie accesibilă multor servicii medicale, diagnosticul bolii s-a făcut şi se face din ce în ce mai des, *intra vitam*, dovedindu-se că sindromul Mallory-Weiss nu este atît de rar pe cît se părea. Mai mult, începînd din 1972 (J. M. Bouyala şi colab. şi ulterior N. Baux, 1975) se publică şi cazuri la copii.

Simptomatologia este destul de redusă dar severă.

Vărsăturile severe şi repetate constituie primul simptom al bolii. Ele sînt declanşate, de cele mai multe ori (în 70% din cazuri), de ingestia de alcool. La început vărsăturile sînt alimentare, apoi devin sanguinolente.

Rapid apar *hemoragii digestive* manifestate fie sub forma unei hematemeze severe, fie a unei melene, fie a amîndurora, putînd duce cu uşurinţă la starea de şoc.

Durerile abdominale sînt constante dar de intensitate variabilă de la caz la caz. Ele precedă, coexistă sau succedă hemoragiei digestive.

Endoscopia, ca metodă sigură de diagnostic, asociată sau nu şi cu esofagograma şi tranzitul baritat esogastric, efectuat în primele 24 de ore de la hemoragia digestivă, evidenţiază o fisură a mucoasei şi sediul ei (de obicei în lungime de 1,5 cm şi lăţime de 2—3 mm) ; fisura este liniară, situată pe marea axă paralelă esofagului, cu decolarea mucoasei de pe stomac şi esofag la zona lor de joncţiune ; interesează mucoasa şi submucoasa regiunii cardioesofagiene şi numai foarte rar şi musculoasa.

Deşi dificil de realizat din punct de vedere tehnic, arteriografia selectivă a trunchiului celiac este foarte utilă, mai ales pentru a diferenţia leziunile mucoasei esogastrice din sindromul Mallory-Weiss, de ulceraţii de altă natură (esofagită erozivă, varice esofagiene, ulcere, neoplasme).

După J. P. Decker, din punct de vedere anatomoclinic există 3 tipuri ale sindromului :

Tipul A, constînd din ulcerarea regiunii gastroesofagiene ; gravitatea ei este mare, putînd cauza uneori moartea bolnavului.

Tipul B, cu leziuni ale mucoasei gastroesofagiene, asociate unei boli grave sau unei leziuni a altui ţesut sau organ (tromboze cerebrale ; infarct ; pancreatită ; peritonită).

Tipul C, în care leziunea mucoasei cardiei apare în cadrul unei ciroze hepatice.

După localizarea anatomică se constată că fisura mucoasei apare la esofag în 10% din cazuri, la nivelul joncţiunii esogastrice în 45% din cazuri şi la stomac în celelalte 45% din cazuri.

Etiopatogenie. Incidenţa bolii este destul de crescută. Sindromul Mallory-Weiss este responsabil de 4—6% din totalul hemoragiilor digestive înalte ; din totalul hemoragiilor digestive, acest sindrom este incriminat în 0,6% pînă la 3,5% (după statisticile diverşilor autori). Este mult mai frecvent la bărbaţi (raportul variind între 4—6 bărbaţi/1 femeie), fiind rar la copilul mare şi mai frecvent la adulţi între 30 şi 60 de ani. Fisura regiunii esogastrice survine consecutiv creşterii brutale a presiunii intraabdominale, produsă în 80% din cazuri prin vărsături alimentare. În ordinea descrescîndă a frecvenţei există numeroase alte circumstanţe etiologice în cadrul cărora apare acest sindrom :

— abuzul de alcool ;

— mese copioase ;

— accese de astm sau crize paroxistice de tuse chinuitoare ;

— efortul de defecare ;

— efortul de ridicare a unor greutăţi ;

— traumatisme abdominale ;

— crize epileptice ;

— după un traumatism cardiac sau după masajul cardiac extern brutal ;

— după o pancreatografie sau o gastroscopie.

Decolarea mucoasei esogastrice se datorează unei perturbări a fenomenelor motorii la nivelul esofagului şi stomacului.

În 50 pînă la 90% din cazuri, hernia hiatală este un factor favorizant al bolii dar nu singurul. Acelaşi rol este îndeplinit şi de : administrarea unor medicamente gastrotoxice (acid acetilsalicilic ; butazolidină ; cortizon), ca şi de consumul de alcool.

Evoluţia este în general bună dacă diagnosticul s-a stabilit precoce şi s-a intervenit prompt şi competent. Există însă şi riscul recidivelor, precum şi riscul unei hemoragii masive, rapide, care să pună în pericol viaţa bolnavului. Chiar în condiţiile unor tratamente şi tehnici terapeutice moderne, mortalitatea variază între 10 şi 20%.

Tratamentul implică măsuri de ordin medical şi în cazul ineficienţei lor şi de ordin chirurgical.

Cele mai multe cazuri cedează la un *tratament medical,* constînd din înlocuirea pierderilor de sînge şi de săruri prin transfuzie de sînge şi de soluţii hidroelectrolitice. Dacă aceste măsuri nu s-au dovedit eficiente, se recurge la cateterizarea selectivă a trunchiului celiac şi la injectarea intraarterială de vasopresină.

Recent s-a încercat şi electrocauterizarea leziunii, prin endoscopie ; rezultatele au fost satisfăcătoare dar tehnica aceasta nu şi-a făcut încă proba timpului.

S-a mai preconizat tamponamentul compresiv local, cu ajutorul unei sonde tip Blakemore sau Linton ; rezultatele sînt bune dar metoda nu este lipsită de riscuri (poate traumatiza regiunea ulcerată prin atingere sau poate mobiliza un cheag deja format).

Tratamentul chirurgical este rezervat cazurilor rebele la alte încercări terapeutice şi constă din :

— laparotomia şi explorarea atentă a cavităţii abdominale, pentru a elimina alte posibile cauze ;

— se face apoi gastrotomia pe faţa anterioară a stomacului şi se suturează plaga, după care se închide stomacul şi esofagul (dacă a fost deschis şi el) ;

— în cazuri excepţionale se face chiar gastrectomie totală.

Bibliografie

1. MALLORY G. K., WEISS S. — *Amer. J. Med. Sci.,* 1929, 178, 506.
2. DECKER J. P., ZAMCHECK N., MALLORY G. K. — *New Engl. J. Med.,* 1963, 249, 957.
3. CHAMNIO G., TABRIZIAN M., SACGESSER F. — *Schweiz. Med. Wschr.,* 1970, 25, 1 060.
4. BOUYALA J. M., GONGGRIP N., SERIAT-GAUTHIER V., PAGES M. — *Ann. Chir. Infant.,* 1972, 13, 313.
5. FAIVRE J., MICHELET P. J., BANDET G. J., KIEPPING CL. — *Nouv. Presse méd.,* 1977, 6, 31, 2 765.
6. BEAUCHAMP G., LEGROS G. — *Union Méd. Canada,* 1977, 106, 7, 970.
7. LAMIELL M. J., WEYANDT B. T. — *J. Pediat.,* 1978, 92, 4, 583.

Marchesani

Sindromul pe care îl descrie în anul 1939 O. Marchesani reprezintă asocierea constantă a unor anomalii oculare (sfero- şi microfakie) şi dismorfie (nanism ; brahimorfie ; brahicefalie etc.). Numeroase sinonimii desemnează acelaşi tablou clinic : „*sindrom Marchesani-Weill*“, „*displazia mezodermală congenitală hiperplastică*“, „*brahimorfie cu sferofakie*“, „*distrofia mezodermală hiperplastică*“, „*dismorfodistrofie mezadermică congenitală*“ şi „*ectopia congenitală a cristalinului cu brahimorfie*“.

Simptomatologie.

Manifestări oculare :

— microsferofakie (cristalinul este mic şi foarte bombat în diametrul sagital). Forma anormală a cristalinului duce totdeauna la miopie precoce, evolutivă ; deseori această anomalie determină cefalee permanentă şi miopie severă ;

— ectopia cristalinului ;

— glaucom bilateral ; hipertonia oculară este totdeauna secundară deplasării cristalinului şi determină astfel creşterea globului ocular (hidroftalmie secundară) ;

— cataractă ; strabism.

Manifestări dismorfice :

— nanism, cu atît mai evident cu cît copilul înaintează în vîrstă ; copilul capătă aspect de „bondoc“ ; extremităţile copilului sînt scurte ; ţesut adipos subcutanat şi musculatură bine dezvoltate ; torace lat ;

— brahidactilie : palme şi plante scurte şi late, degete scurte ; flexia degetelor este dificilă ;

— scurtarea şi lărgirea oaselor metacarpiene, metatarsiene şi a falangelor ;

— brahicefalie ; craniu lat ; frunte largă şi proeminentă ; orbite mici ; maxilar hipoplazic şi prognatism moderat ; vîrsta osoasă este mult întîrziată.

Manifestări asociate inconstant :

— întîrzierea dezvoltării psihomotorii ;

— anomalii cardiovasculare : stenoze valvulare sau vasculare ; comunicare interventriculară ; canal arterial ; suflu sistolic ;

— aspect anormal al dermatoglifelor, dar necaracteristic.

Etiopatogenie. Atît etiologia cît şi patogenia nu sînt cunoscute. Se pare că este o anomalie a mezodermului, care sub influenţa unor factori necunoscuţi se poate dezvolta fie în sens hiperplastic, ducînd la apariţia sindromului Marchesani, fie în sens hipoplastic, determinînd apariţia sindromului Marfan (cu care dealtfel se aseamănă atît prin anomaliile oculare cît şi prin anomaliile dismorfice). Deosebirea dintre aceste două sindroame constă din faptul că anomalia oculară, caracteristică pentru sindromul Marchesani este microsferofakia, în timp ce pentru sindromul Marfan ectopia cristalinului, iar din punct de vedere al anomaliilor dismorfice, în primul sindrom, caracteristică este prezenţa brahimorfiei, iar în cel de al doilea, arahnodactilia.

Sindromul Marchesani are caracter familial şi apare mai des în familiile consanguine; se transmite ereditar fie după modul autosomal dominant dar cu penetranţă crescută (pentru brahidactilie şi dislocarea cristalinului), fie autosomal recesiv (pentru microsferofakie).

Existenţa unor cazuri cu manifestări fruste, în care bolnavii prezintă ca singur simptom microsferofakia sau numai brahidactilia, permite să se creadă că brahidactilia uşoară ar reprezenta forma heterozigotă, în timp ce sferofakia, însoţită sau nu de anomalii osoase, forma recesivă homozigotă.

Sindromul este extrem de rar iar numărul cazurilor diagnosticate și publicate este redus.

Evoluția și prognosticul sînt deosebit de severe. Dintre anomaliile oculare, glaucomul constituie complicația cea mai de temut ; ea întunecă prognosticul, cu atît mai mult cu cît datorită bilateralității este inoperabil.

Tratament. Nu există un tratament etiopatogenic. Ca terapeutică simptomatică, pentru a combate hipertensiunea oculară, se recomandă : instilații oculare cu soluții de pilocarpină 1—2%, de 3—4 ori pe zi (pilocarpina scade presiunea intraoculară prin favorizarea scurgerii umorii apoase în canalul Schlemm). Acest tratament trebuie continuat toată viața.

Încercările de tratament chirurgical, constînd din discizia cristalinului, se dovedesc infructuoase deoarece presiunea intraoculară este crescută bilateral.

Bibliografie

1. MARCHESANI O. — *Klin. Mbl. Augenheilk. (Stuttgart)*, 1939, 103, 392.
2. GHIȚĂ N., BERCOVICI M., BUCȘA V., BURUIANĂ A., POPESCU I., SORESCU E., GOLDIȘ GH. — *Pediatria (Buc.)*, 1966, 6, 549.
3. RENNERT O. M. — *Amer. J. Dis. Child.*, 1969, 117, 6, 703.
4. SELLEM C., ROSEMBERG D., CATHELAIN R., PICAUD S., MONNET P. — *Pédiatrie (Lyon)*, 1970, 7, 709.
5. COMBE P., LARMANDE A., FAUCHIER C., RÉGY M. J., DEPLACE P. J. — *Pédiatrie (Lyon)*, 1971, 4, 433.
6. MONNET P., SELLEM C., ROSEMBERG D. — *Méd. infant.*, 1972, 3, 207.
7. PERNOT C. J., HOEFFEL C. J., WORMS M. A., GILGENKRANTZ S., VIDOILHET M., FORTIER G. — *Méd. infant.*, 1973, 80, 1, 157.
8. GEORMĂNEANU M. — Patologie indusă prenatal, Ed. medicală, București, 1978, p. 442.

Marfan

În anul 1896 B. Marfan descrie un sindrom plurimalformativ, datorat disembrioplaziei mezodermice difuze, caracterizat prin asocierea : modificări morfologice osteoarticulare caracteristice + anomalii oculare + manifestări cardiovasculare. Deși în cele mai multe publicații sindromul poartă numele autorului, mai apare însă și sub alte denumiri : *„sindrom Marfan-Achard“*, *„acromacria Pfaundler“*, *„arahnodactilie“*, *„dolicostenomelie“*, *„sindrom Marfan-Erb“*, *„hipercondroplazie Mery-Babonneux“*, *„acrocondrohiperplazie Valentin“*, *„distrofia mezodermală congenitală hipoplastică Wefe“*, *„dismezectopia Laval“*, *„dolicomorfie“*.

Simptomatologie

Anomalii morfologice osteoarticulare numeroase ; nu se găsesc însă toate la același bolnav ci sînt posibile tot felul de combinații ale acestora :

— dolicostenomelie și arahnodactilie : degetele de la mîini și de la picioare sînt lungi, subțiri și înguste, realizînd aspectul de „degete fuziforme“ sau de „păianjen“ ;

— schelet gracil : bolnavii au statură înaltă (cu circa 10—15 cm mai înalți decît înălțimea medie normală la vîrsta respectivă) ;

— mobilitate articulară exagerată prin dezvoltarea insuficientă a aparatului capsuloligamentar ;

— față alungită ; boltirea pronunțată a palatului osos (palat „în dom“); craniu îngust, cu dolicocefalie ;

—înfundarea cutiei toracice sau torace „în pîlnie“ ;

— luxația congenitală a rotulei sau a șoldului ; picior strîmb congenital ;

— luxația femurului, claviculei, mandibulei prin mobilitate articulară exagerată ;

— spina bifida ; cifoză sau cifoscolioză ;

— musculatura și paniculul adipos slab dezvoltate ; hipotonie musculară generalizată ;

— urechi jos implantate sau malformate.

Anomalii oculare manifestate fie prin malformații fie prin malpoziții :

— malpoziția cristalinului : ectopie bilaterală și simetrică ; subluxația cristalinului datorită laxității ligamentelor sale de susținere ;

— malformația cristalinului : cristalin mic și globulos ; colobomă iriană uni- sau bilaterală ; cataractă congenitală ;

— megalocornee ;

— retinită pigmentară ;

— microoftalmie ; hidroftalmie ;

— paralizia acomodării ; nistagmus ;

— acromatopsie ; sclerotice albastre ; scleroza coroidei.

Din punct de vedere funcțional, anomaliile oculare compromit în măsură mai mare (miopie severă, strabism) sau mai mică (scăderea moderată a acuității vizuale) vederea acestor bolnavi.

Manifestări cardiovasculare : sînt constante și condiționează uneori prognosticul vital :

— leziuni aortice : insuficiență aortică, anevrisme fuziforme disecante datorate marii laxități a mediei vasculare (acestea se pot rupe foarte ușor și produc hemoragii masive, deseori mortale) ;

— leziuni ale arterei pulmonare ; dilatarea ei ;

— insuficiență mitrală cu prolapsul tricuspidei, prin laxitatea cordajelor valvulare ;

— anevrismul sinusului Valsalva ;

— comunicare interauriculară sau interventriculară ;

— insuficiență cardiacă (instalată ca o consecință a celor de mai sus).

Manifestări asociate inconstant :

— acromegalie ;

— pneumotorax spontan ;

— dolicocolon ;

— tendință la colaps ;

— paloare permanentă ;

— atonie musculară cu astenie permanentă ;

— hiporeactivitate generalizată ;

— manifestări convulsive (foarte rar) ;

— infantilism cu criptorhidie ;

— întîrzierea dezvoltării psihice.

Examenul radiologic al sistemului osos evidențiază totdeauna alungirea extremităților și uneori prezența unor striații metafizare la oasele lungi.

Echocardiograma este examenul care permite depistarea anomaliilor cardiace cu multă ușurință și exactitate.

Etiopatogenie. Etiologia nu este încă lămurită. Se pare că este vorba de o anomalie congenitală de sistem, corespunzînd unei disembrioplazii difuze cu afectarea întregului țesut elastic și a colagenului, cu deosebire la nivelul tegumentelor și a aparatului cardiovascular. Cercetări moderne de microscopie electronică demonstrează că procesul patologic constă din alterarea enzimatică primară a substanței fundamentale și mai puțin a fibrelor elastice ; pentru aceasta pledează abundența substanței fundamentale, separarea, fragmentarea, dezorganizarea și omogenizarea pseudoelastică a colagenului și alterarea fibrelor elastice.

Leziunile țesutului conjunctiv și elastic se datorează după unii (Th. Fabre) unui deficit enzimatic al substanței fundamentale, incapabilă de a sintetiza țesut colagen și elastic normal. Deși patogenia sindromului este obscură, un fapt de observație certă atrage atenția : hidroxiprolina se elimină prin urină în cantitate mare și în mod constant. Se pune atunci întrebarea : pierderile apreciabile ale acestui aminoacid nu ar putea constitui elementul fundamental al vicierii sintezei țesutului elastic și colagen ?

Anomaliile oculare se datorează închiderii incomplete a fantei oculare primitive, defect embriologic care poate apărea la mai mulți membri ai aceleiași familii.

Sindromul Marfan are caracter ereditar și familial. Se transmite după modul autosomal dominant, cu penetranță completă dar cu expresivitate variabilă ; aceasta explică atît existența formelor fruste sau monosimptomatice, cît și a celor complete ale acestui sindrom.

În unele cazuri au fost întîlnite aberații cromozomale dar nesistematizate ; ele nu permit o concluzie genetică.

Sindromul Marfan apare relativ frecvent (numărul cazurilor publicate pînă în prezent depășește cu mult cifra de 500) ; se întîlnește mai frecvent la copii și adolescenți.

Evoluția și prognosticul sînt în general nefavorabile. Mortalitatea este relativ crescută datorită complicațiilor cardiovasculare în general și ale aortei în particular (anevrismele disecante ale aortei se pot rupe oricînd și declanșa hemoragii mortale). Din punct de vedere oftalmologic, evoluția poate fi severă în unele cazuri, prin complicațiile frecvente și grave : dezlipire de retină ; glaucom secundar însoțit de creșterea în volum a globului ocular (hidroftalmie secundară“, datorită subluxației sau luxației cristalinului.

Tratament. Nu există tratament etiologic. Tratamentul simptomatic, medicamentos (în glaucom) sau chirurgical (în glaucom sau în dezlipirea retinei) poate numai să amelioreze suferința bolnavului.

Cura radicală chirurgicală a anevrismelor aortei se recomandă uneori, pentru a preveni pericolul ruperii acestora și a hemoragiilor consecutive.

Bibliografie

1. MARFAN B. — *Bull Soc. méd. Hôp. Paris*, 1896, 13, 220.
2. SIEGENTHALER W. — *Dtsch. med. Wschr.*, 1959, 40, 1 188.
3. GHIȚĂ N., VELCOVICI M., BUCȘA V., BURUIANĂ A., POPESCU I., SORESCU E., GOLDIȘ GH. — *Pediatria (Buc.)*. 1966, 6, 549.
4. REVAULT P. M. — Sindromes en ophtalmologie, Guide-dictionnaire, Ed. Doin-Doren, Paris, 1970, 237.
5. HOHN A. R., WEBB H. M. — *Amer. J. Dis. Child.*, 1971, 122, 6, 526.
6. STEVENS R., CROSS E., MORROW G. — *J. Pediat.*, 1975, 86, 6, 907.
7. STEG N. L. — *Birth Defects*, 1975, 11, 59.
8. MAXIMILIAN C., DUCA-MARINESCU D. — Sfaturi genetice, Ed. Scrisul Românesc, Craiova, 1977, p. 49.
9. GRUBER A. M., GRAHAM P. TH., Jr., ENGL E., SMITH C. — *J. Pediat.*, 1978, 93, 1, 90.

Marinescu — Sjögren

Ceea ce este cunoscut astăzi sub numele de *„sindrom Marinescu-Sjögren“* este de fapt o variantă a *„sindromului Sjögren (Torsten)“* (descris în 1935 și caracterizat prin asocierea cataractei congenitale cu oligofrenia) la care însă și-a adus contribuția școala românească de neurologie prin Gh. Marinescu, D. Vasiliu și S. Drăgănescu, aceștia descriind ataxia spinocerebeloasă care se asociază celorlalte manifestări clinice în cadrul sindromului Sjögren. Încă din anul 1930, cei trei cercetători români, doi neurologi şi un oftalmolog, au atras atenţia asupra manifestărilor neurologice severe pe care le prezintă bolnavii cu cataractă congenitală şi oligofrenie iar meritul lui Sjögren constă din aceea că recent, în 1950, a sistematizat şi descris manifestările complete ale anomaliilor caracteristice acestui sindrom. Din momentul descrierii iniţiale şi pînă în prezent, acest sindrom apare în literatura medicală sub diverse denumiri : *„sindrom Marinescu-Sjögren-Garland“*, *„sindrom Marinescu-Garland“*, *„sindrom Marinescu-Drăgănescu-Vasiliu“* şi *„sindrom cataractă-oligofrenie-ataxie cerebeloasă“*.

Simptomatologie.

Cataractă congenitală bilaterală. Iniţial zonală, devine rapid totală, chiar în cursul primei copilării ; debutează de la naştere, evidenţiindu-se însă de obicei în jurul vîrstei de 4 ani.

Oligofrenie manifestată clinic tardiv, mergînd de la simpla debilitate mintală pînă la idioţie.

Ataxie spinocerebeloasă, reunind toate manifestările neurologice prezente constant în tabloul clinic al sindromului, manifestate chiar din primul an de viaţă :

— ataxie cerebeloasă cu mişcări incoordonate şi tremurături intenţionale, lipsa echilibrului în mers şi în staţionare ; nistagmus ;

— hipotonie musculară cu hiporeflexie ;

— amiotrofii (apărute de obicei tardiv) ;

— pareze şi paralizii musculare diverse.

Ataxia spinocerebeloasă apare precoce precedînd totdeauna cataracta. Uneori, manifestările neurologice evocă aspectul clinic al diplegiei spastice sau al amiotrofiei neuronale (Charcot-Marie şi Tooth).

Alte anomalii asociate inconstant :

— oculare : strabism convergent alternant ; epicantus bilateral ; nistagmus pendular ; cataractă secundară bilaterală ;

— anomalii scheletice : cifoscolioză ; lordoză ; picior strîmb ; *genu valgum ;*

— anomalii articulare şi digitale:

— anomalii ale fanerelor : unghii distrofice ; păr friabil ;

— anomalii ale organelor sexuale : hipospadias ; epispadias ;

— nanism.

Examenele biochimice nu evidenţiază modificări caracteristice şi constante. Numai în unele cazuri, la examenul electroforetic al serului sanguin, s-a pus în evidenţă creşterea valorilor beta- alfa$_2$- şi gamaglobulinelor, dar şi acestea nesemnificative.

Electroencefalograma şi pneumoencefalograma pun în evidenţă uneori anomalii, ce traduc atrofia corticală cerebeloasă globală sau numai a anumitor lobi.

Examenul anatomopatologic a dovedit integritatea anatomohistologică a creierului mare, în timp ce în cerebel şi în măduva spinării se întîlnesc numeroase leziuni. În cerebel se constată atrofie corticală dar respectînd nodulusul, floculusul şi parafloculusul ventral, nucleii tectali şi olivele.

Atrofia celulelor nervoase şi rarefacţia fibrelor mielinice, constant întîlnite, explică deficitul intelectual pe care îl prezintă aceşti bolnavi. În măduva spinării se constată subţierea fasciculelor piramidale.

Etiopatogenie. Sindromul Marinescu-Sjögren este o eredodegenerescenţă spinocerebeloasă a copilului, de cauză necunoscută, asemănătoare cu maladia Pierre Marie tip Holmes de la adult. Sindromul apare la vîrstă foarte mică (sub 1 an) şi afectează în mod aproximativ egal ambele sexe ; se transmite ereditar (existînd şi cîteva excepţii) după modul autosomal recesiv, printr-o genă autosomală extrem de rară (numărul redus de cazuri descris pînă în anul 1969 — numai 50 —pledează pentru această ipoteză). Consanguinitatea părinţilor pare să joace un rol important în apariţia şi transmiterea ereditară a sindromului.

În unele cazuri s-a dovedit şi caracterul familial al acestui sindrom. Studiile genetice (cariograma) au rămas negative în toate cazurile cercetate.

Evoluţie. Tulburările cerebeloase se accentuează progresiv şi o dată cu aceasta şi deficitul psihic.

Tratament. Nu există un tratament eficient în cazurile diagnosticate şi, din acest motiv, se impun mai ales unele măsuri cu caracter profilactic :

— evitarea consanguinităţii părinţilor ;

— cercetarea genealogică a cazurilor diagnosticate.

Sfatul genetic este deosebit de util, medicul avînd obligaţia să informeze familia despre caracterul ereditar al anomaliilor şi să atragă atenţia asupra posibilităţii apariţiei lor la descendenţi ; părinţii astfel informaţi pot decide dacă să aibă sau nu copii.

Bibliografie

1. **MARINESCU GH., DRĂGĂNESCU S., VASILIU D. — *Encéphale*, 1931, 26, 97.**
2. **TODOROV A. — *J. Genét. hum.*, 1965, 14, 197.**
3. **LUPU I., PARĂU T., REBEGA M. — *Pediatria (Buc.)*, 1969, 2, 149.**
4. **GAUDIER B., NUYTS P., BOMPART E., LACOMBE A. — *Pédiatrie (Lyon)*, 1969, 3, 355.**
5. **KREINDLER A. — Neurologie, vol. I, Ed. Academiei R.S.R., Bucureşti, 1970, 381.**
6. **PENDEFUNDA GH. — *Viaţa med.*, 1972, 3, 103.**
7. **GEORMĂNEANU M. — Patologie indusă prenatal, Ed. medicală, Bucureşti, 1978, p. 623.**

Maroteaux — Lamy

Sindromul descris în anul 1962 de către P. Maroteaux şi M. Lamy reprezintă tipul VI de mucopolizaharidoză caracterizat clinic prin opacitate corneană, nanism şi numeroase dismorfii, cauzat de tulburarea metabolismului mucopolizaharidelor.

Simptomatologie.

Opacitatea corneei, cu debut precoce, constituie primul semn de boală ; evoluează progresiv de la naştere, producînd, în cele din urmă, tulburarea profundă a vederii.

Nanism polidistrofic datorat picnodisostozei, interesînd atît trunchiul cît şi membrele ; acestea din urmă sînt scurte şi groase. Fragilitatea osoasă este crescută, aşa încît la traumatisme de multe ori minore pot apărea fracturi.

Alte anomalii asociate inconstant :

— anomalii ale coloanei vertebrale : coloană scurtă (contribuind prin aceasta la deficitul statural al acestor bolnavi) ; hemivertebre ; vertebre în formă de con ; cifoză lombară ; scolioze ;

— anomalii toracice : protruzia sternului ; torace în carenă ;

— anomalii ale membrelor : antebraţe şi gambe scurte ; *genu valgum* ; degete scurte ;

— pseudoanchiloze articulare, cu limitarea mişcărilor în articulaţiile mari ;

— hepatosplenomegalie importantă ;

— surditate ;

— sufluri cardiace.

Examenele de laborator pun în evidenţă :

— eliminare urinară crescută de dermatansulfat ;

— prezenţă de granulaţii bazofile Adler în citoplasma polinuclearelor.

Etiopatogenie. Sindromul Maroteaux-Lamy reprezintă o anomalie metabolică legată de o tulburare genetică, manifestată în principal printr-un deficit enzimatic de N-acetil-galactozamin-4-sulfatază, în metabolismul mucopolizaharidelor, ceea ce antrenează o supraîncărcare (o tezaurizare) a mucopolizaharidelor la nivelul ţesuturilor şi organelor şi eliminare urinară crescută a dermatansulfatului.

Transmiterea ereditară a anomaliei genetice se face după modul autosomal recesiv.

Evoluţia şi prognosticul sînt în general bune.

Tratamentul defectului genetic metabolic nu este posibil. Se poate trata chirurgical, printr-un transplant de cornee, opacitatea corneană.

Bibliografie

1. MAROTEAUX P., LAMY P. — *Presse méd.*, 1962, 70, 999.
2. MAROTEAUX P. — *Concours méd.*, 1972, 94, 6 143.
3. COURPOTIN-SHOB A., MINOUNI M., LESTRADET H. — *Ann. Pédiat.*, 1975, 22, 11, 779.
4. RUSSU G. — Boli şi sindroame cu nume proprii, Ed. Junimea, Iaşi, 1976, vol. II, p. 115.

Marschall — Smith — Weaver

În anul 1971 R. E. Marschall şi D. Smith descriu un nou sindrom, extrem de rar întîlnit în practica medicală, caracterizat prin accelerarea maturaţiei osoase, dismorfia feţei, displazia falangelor mediane şi întîrziere psihomotorie.

În anul 1974 D. D. Weaver completează descrierea sindromului cu displazia metafizelor distale ale femurului, ca simptom caracteristic pentru definirea sindromului, care de atunci poartă numele celor trei autori.

Simptomatologie

Accelerarea maturaţiei osoase. La naştere bolnavii au greutate şi talie normală. Imediat după naştere, creşterea staturală şi implicit şi cea ponderală se desfăşoară într-un ritm rapid, aşa încît la o anumită vîrstă copilul prezintă o talie cu 2—3 ani superioară celei a vîrstei sale cronologice.

Dismorfia feţei, schiţată încă de la naştere, se accentuează şi devine evidentă în primul an de viaţă, realizînd un facies particular prin :

— macrocefalie cu brahicefalie ;

— hipertelorism ;

— distanţa nas-buză superioară exagerat de mare ;

— micrognatism.

Displazia metafizelor distale ale femurului, în sensul lărgirii importante a acestora şi mărirea volumului capului distal femural.

Displazia falangelor mediane, în special prin lărgirea lor.

Întîrzierea psihomotorie. Retardul psihic este variabil, de la uşor pînă la mediu (Q. I. variază de la 40 la 60), împiedicînd uneori şcolarizarea bolnavilor. Şi din punct de vedere motor copiii prezintă o întîrziere moderată : statul în șezut, mersul și alergatul se fac mult mai tîrziu decît în mod normal.

Bolnavii prezintă adeseori o stare de hipertonie generalizată.

Investigațiile paraclinice nu evidențiază nimic patologic. Numai examenul radiografic al sistemului osos evidențiază o dezvoltare prematură a nucleilor de osificare.

Etiopatogenia nu este precizată. Tulburarea de osificare este explicată de două ipoteze ; pe de o parte se susține că se datorează unui exces de hormoni androgeni, pe de altă parte unei tulburări genetice de structură a mezenchimului, care conduce la o mineralizare osoasă precoce.

Evoluția și prognosticul sînt bune, deoarece anomaliile somatice nu au caracter evolutiv.

Numai deficitul psihic constituie un handicap în desfășurarea unei vieți sociale normale.

Tratament. Nu există tratament etiologic.

Reeducarea copiilor și încadrarea lor în școli diferențiate constituie singura metodă prin care să se încerce recuperarea psihică a bolnavilor.

Bibliografie

1. MARSHALL R. E., GRAHAM C. B., SCOTT C. R., SMITH D. W. — *J. Pediat.*, 1971, 78, 95.

2. WEAVER D. D., GRAHAM C. B., THOMAS I. T., SMITH D. W. — *J. Pediat.*, 1974, 84, 547.

3. BOSCH-BANYERAS M. J., SALCEDO S., LUCAYA J., LAVERDE R., BORENAT M., MARTI-HENNEBERG C. — *Arch. franç. Péd.*, 1978, 35, 2, 177.

Mauriac

Sub denumirea de „*sindrom Mauriac*", „*glicogeneză diabetică secundară*" sau de „*diabet zaharat infantil*" se înțelege forma clinică ce caracterizează diabetul zaharat juvenil, la copiii tratați timp îndelungat cu doze mult prea mici de insulină față de dozele optime, necesare corectării hiperglicemiei.

Această formă clinică gravă a diabetului la copil a fost descrisă în anul 1930 de către P. Mauriac.

Simptomatologie. Pe fondul și în cadrul diabetului zaharat (confirmat clinic și biologic) se adaugă la copil o serie de manifestări clinico-biologice caracteristice acestei vîrste :

— inhibarea creșterii și dezvoltării, care duce la instalarea nanismului disarmonic, caracterizat prin statură mică și obezitate;

— inhibarea maturației sexuale ; infantilism genital ; pubertate întîrziată ;

— obezitate, localizată la față (aspect de facies „lunar") și în partea superioară a trunchiului ;

— hepatomegalie importantă dar variabilă de la o zi la alta (ficatul evoluînd „în armonică"), cu circulație venoasă colaterală evidentă dar fără splenomegalie ;

— osteoporoză generalizată ;

— retinopatie diabetică precoce și gravă ; cataractă cîștigată, care duce la cecitate în 20% din cazuri ;

— tulburări psihice sau chiar psihopatii, datorită preocupării pentru propria boală ; de cel mai multe ori apar tulburări de personalitate (bolnavii devin mai sensibili, fragili, irascibili).

Examene biochimice :

— hiperglicemie instabilă, capabilă să ducă cu multă uşurinţă la coma diabetică ;

— hipercolesterolemie ;

— hiperlipemie.

Biopsia hepatică pune în evidenţă încărcare difuză glicogenică şi lipidică.

Etiopatogenie. La originea sindromului Mauriac stau o serie de tulburări hormonale complexe, cu participarea sistemului hipotalamohipofizar, cu răsunet asupra glandelor suprarenale, care reacţionează printr-o hipersecreţie cronică de hormoni glucocorticoizi. Întîrzierea creşterii staturoponderale este consecinţa proceselor de gliconeogeneză şi cetogeneză, determinate de hipersecreţia de hormoni glucocorticoizi în cazul diabetului juvenil incomplet tratat şi prin subnutriţie calorică, datorită limitării exagerat de severe a aportului de hidraţi de carbon şi, compensator, aport excesiv de lipide. Hiperglicemia antrenează, într-un timp îndelungat, o îngroşare a membranei bazale a capilarelor prin infiltrare cu o substanţă colagenă ; această modificare este responsabilă de retinopatia din sindromul Mauriac. Cele mai multe cazuri de sindrom Mauriac au fost diagnosticate la tineri, între 14 şi 18 ani.

Evoluţie. Sindromul Mauriac este o formă gravă de diabet, dificil de compensat şi cu mare tendinţă la acidoză şi comă hipoglicemică. Retinopatia diabetică, după cîţiva ani de evoluţie, este întîlnită între 50 şi 90% din cazuri ; gravitatea ei este mare, mergînd pînă la cecitate.

Prognosticul este sever, datorită dificultăţilor de echilibrare biochimică şi complicaţiilor infecţioase foarte frecvente.

Tratament. Sindromul Mauriac nu are un tratament specific. S-a încercat, dar fără succes (existînd în schimb chiar riscuri), hipofizectomia, pentru a se împiedica în acest mod sinteza şi eliminarea de hormoni hipofizari hiperglicemianţi. Tratamentul bolii de bază (diabetul), după schemele dietetice şi medicamentoase clasic cunoscute, reuşeşte să amelioreze starea clinică. Insulinoterapia în doze individualizate, corect aplicată, reuşeşte să corecteze hepatomegalia.

Psihoterapia constituie o bună terapeutică, pentru a-i face mai uşor acomodabili în societate pe aceşti bolnavi, care şi-au schimbat cu timpul comportamentul social.

Bibliografie

1. MAURIAC P. — *Soc. méd. Bordeaux*, 1930, 51, 402.
2. WINDORFER A. — *Erg. inn. Med.*, 1953, 4, 392.
3. IONESCU AMZA (sub redacţia) — Vademecum terapeutic, Ed. medicală, Bucureşti, 1971, 728.
4. FALLSTROM K. — *Acta Paediat. Scand.*, 1974, suppl. 251, 71.
5. HANT J., ROUSSELIE F. — *Rev. Prat. (Paris)*, 1976, 45, 328.
6. TOUSSAINT D., QUAETAERT M., DIRSCHY A., LOOB H. — *Acta Paediat. Belg.*, 1976, 29, 3, 177.
7. APPELBLOOM-NONDU J., VESTRAETEN F., VAN LOO-REYNAERS J. — *Arch. franç-Péd.*, 1978, 35, 99.

Meckel

În anul 1882 J. F. Meckel descrie un sindrom plurimalformativ, care asociază în mod constant un meningoencefalocel cu polidactilia, fisura palatină şi anomalii chistice renale. Deşi unii autori reunesc sindromul Meckel cu sindromul Gruber (vezi acest sindrom) considerăm util, aşa cum dealtfel consideră şi cei mai mulţi autori care au studiat sau descris aceste sindroame, să le considere două entităţi distincte. Incidenţa sindromului Meckel în patologie este redusă ; pînă în anul 1976 (B. Lauras şi colab.) se cunoşteau doar 70 de cazuri descrise.

Simptomatologie.

Meningoencefalocelul congenital constituie cea mai severă anomalie a sindromului : este localizată de cele mai multe ori occipital şi variază ca dimensiuni între 1 şi 5 cm diametru. Uneori se mai asociază şi alte anomalii craniofaciale : hidrocefalie; microcefalie ; arinencefalie.

Polidactilia şi cu deosebire hexodactilia constituie unul din criteriile majore de diagnostic ; este întîlnită atît la degetele de la mînă cît şi de la picior.

Fisura labială sau/şi palatină, întîlnită în cele mai multe din cazurile publicate, este evidentă de la naştere şi împiedică în parte alimentarea sugarului.

Anomalii renale, indispensabile pentru stabilirea diagnosticului, sînt puse în evidenţă numai prin examene radiologice renale sistematice sau/şi histopatologice şi constau din :

— rinichi polichistic (cel mai frecvent) :

— rinichi displazic (rinichi mic, fără lobulaţie, fără diferenţiere corticomedulară) sau malpoziţionat.

Inconstant se mai asociază :

— fibroadenomatoză biliară ;

— polichistoză hepatică ;

— anomalii cardiace : comunicare interatrială sau interventriculară ;

— anomalii oculare : anoftalmie ; microftalmie sau displazie retiniană; fante palpebrale antimongoloide ;

— limbă malformată, cu numeroase escoriaţii fibroase la bază ;

— urechi displazice, asimetrice ;

— anomalii ale dermatoglifelor dar necaracteristice şi nesistematizate.

Examenul anatomopatologic evidenţiază aspectul de rinichi pluri-chistic, displazic. Se constată de multe ori, în rinichi, numeroase formaţiuni chistice, de talie variabilă. Între cavietăţile chistice renale există un interstiţiu conjunctiv abundent, neinflamator, în care există şi cîteva formaţiuni glomerulare de tip fetal.

Epiteliul tubular renal este aplatizat, endoteliform sau, din contră, epiteliul devine foarte voluminos cu celule clare, în care citoplasma are aspect spumos şi conţine numeroase vacuole.

Etiopatogenie. Sindromul Meckel este o eredopatie cu caracter familial în numeroase cazuri. Consanguinitatea părinţilor pare să joace un rol important în apariţia bolii la descendenţi. S-au constatat numeroase cazuri de sindrom Meckel la gemeni.

Transmiterea genetică se face după modul autosomal recesiv. În toate cazurile cercetate, cariotipul a fost normal. Dar deoarece există o asemănare clinică cu sindromul Patau-Smith (vezi acest sindrom), se pune problema dacă nu există o genă patologică pe perechea 13 de cromozomi.

Evoluţia şi prognosticul sînt rezervate, datorită anomaliilor severe pe care le prezintă bolnavii ; uneori ele sînt atît de severe încît duc la decesul copilului în primele zile de viaţă.

Tratament. Nu există un tratament curativ.

Profilaxia sindromului se realizează prin acordarea sfatului genetic familiei bolnavilor pe de o parte, iar pe de alta, prin dozarea alfafetoproteinelor în lichidul amniotic în timpul sarcinii ; în cazul unui rezultat pozitiv (dacă se constată anomalii coromozomale) se poate recomanda întreruperea cursului sarcinii (avort terapeutic).

Bibliografie

1. MECKEL J. F. — *Dtsch. Arch. Physiol.*, 1822, 7, 99.
2. HSIA Y. E., BRATU M., HERVARDT A. — *J. Pediat.*, 1971, 48, 237.
3. MECKE S., PASSARGE E. — *Ann. Génét.*, 1971, 14, 97.
4. NAFFAH J., GHOSN G., GHARIOS N. — *Arch. franç. Péd.*, 1972, 29, 1 069.
5. LAURAS B., FRAISSE J., FANGERAUX F., LA SELVE A., ROBERT M. J., FREYCON F. — *Pédiatrie (Lyon)*, 1976, 31, 5, 435.
6. GEORMĂNEANU M. — Patologie indusă prenatal, Ed. medicală, București, 1978, 623.

Melkersson

În anul 1928 E. Melkersson descrie un sindrom caracterizat clinic prin asocierea constantă a tumefacției edematoase a feței, cu pareză facială recidivantă. Ulterior, în 1931, Rosenthal descrie și anomalia linguală (limbă scrotală, plicaturată) ca manifestare clinică asociată. Sindromul este cunoscut atît sub denumirea de *„sindrom Melkersson“* cît și de *„sindrom Melkersson-Rosenthal“*.

Simptomatologie .

Pareză facială recidivantă, totdeauna de tip periferic, manifestată prin tulburări funcționale în teritoriul facial ; este totdeauna incompletă și de cele mai multe ori unilaterală. Caracteristica majoră a acestei neuropatii este tendința la recidive ; cu timpul poate deveni permanentă.

Pareza facială apare mai ales la frig, interesează ambele ramuri ale nervului facial (temporală și cervicală) și se asociază deseori cu tulburări auditive, olfactive, ale secreției lacrimale și foarte rar cu manifestări migrenoase.

Tumefacția edematoasă a feței, manifestată sub formă de edem cronic neinflamator, nedureros, de consistență elastică, localizat de obicei la una din buze, realizînd aspectul de „macrocheilită granulomatoasă“ sau la hemifața homolaterală paraliziei faciale. Cu timpul, această tumefiere edematoasă duce la fibroza buzelor, în special a celei superioare de unde și denumirea de „edem fibros idiopatic“ sau de „elefantiazis cronic neinflamator al buzelor“. Mai rar acest edem afectează fruntea, pleoapele, limba, mucoasele palatină, jugală și gingivală (care iau aspectul leucoplazic), constituind ceea ce se cunoaște sub denumirea de „macropareită“.

Limba plicaturată (scrotală), întîlnită în 25—40% din cazuri, are culoarea roșie, este moale, nedureroasă, brăzdată de numeroase șanțuri longitudinale adînci și transversale, mai superficiale ; limba are aspectul circumvoluțiunilor cerebrale. În cazuri rare, limba plicaturată poate fi asociată cu glosită exfoliativă marginală sau/și cu macroglosie.

Gustometria chimică este diminuată sau chiar absentă de partea paretică, normală de cealaltă. Gustometria electrică este în schimb alterată bilateral.

Alte manifestări clinice, asociate inconstant :

— telangiectazii cutaneomucoase ;

— tumefierea frunții, nasului, pleoapelor, bărbiei ;

— diminuarea secreției salivare, dînd bolnavului senzația de „gură uscată"; diminuarea secreției nazale;

— hipersudorație în teritoriile edemațiate;

— lăcrimare intensă, cu aspect de „lacrimi de crocodil";

— nevrită optică retrobulbară; colobomă iriană; blefarită granulomatoasă;

— algii craniofaciale de tipul hemicraniilor;

— paralizii sau pareze ale perechilor I, V, VIII, IX, XII de nervi cranieni;

— obezitate moderată;

— mega- sau dolicocolon;

— manifestări neurologice medulare: tulburarea reflectivității osteotendinoase; hipertonie musculară;

— coexistă adesea și infecții de focar dentar sau amigdalian.

Examenul anatomopatologic al macrocheilitei indică leziuni caracteristice unui proces de sarcoidoză, prin prezența de noduli net delimitați, formați din celule epitelioide, cu păstrarea rețelei de reticulină; adesea sînt întîlnite celule gigante, situate fie subepidermic fie chiar în musculatura buzei.

În alte cazuri leziunile sînt nespecifice și nu se încadrează în rîndul sarcoidozei; se constată infiltrații limfohistiocitare, ca reacție inflamatorie nespecifică.

Astfel de leziuni, atît specifice sarcoidozei cît și nespecifice, se găsesc și în limbă și în ganglionii limfatici cervicali.

După unii autori, aceste două tipuri de leziuni, atît de diferite între ele, ar reprezenta stadii diferite de evoluție a aceleiași stări histopatologice, care se pot succeda (la început aspect limfoedematos, apoi cel granulomatos sarcoidozic) sau pot coexista.

Etiopatogenia sindromului nu este precizată. El apare în general la adulți și rar la copilul mare. Incidența familială a unor cazuri pare să dovedească originea genetică a sindromului.

Unii autori încadrează sindromul Melkersson în rîndul sarcoidozelor, fără a i se cunoaște cauza apariției; alții consideră că ar fi o consecință a unor variate procese infecțioase (virus herpetic, toxoplasmoză) și în sfîrșit, mai recent, unii îl consideră ca o manifestare alergică, la existența unui focar infecțios.

Foarte recent (Doring, citat de Gh. Mălăescu și colab., 1978) s-a emis ipoteza după care sindromul se datorează existenței unei tulburări funcționale congenitale a inervației parasimpatice în conexiune cu ganglionul geniculat al facialului. Ipoteza este interesantă dar nu poate explica și apariția unor anomalii somatice la alte niveluri decît la față.

Evoluția și prognosticul sînt în general nefavorabile. De obicei evoluția este cronică, întretăiată însă de apariția remisiunilor, recăderilor și recidivelor.

Tratament. Nu există un tratament specific. Se recomandă totuși:

— antibiotice din grupa tetraciclinelor, în doze de 1—2 g/zi, oral, în tot timpul puseului acut;

— hormoni corticosteroizi (Prednison, Superprednol) în doze de 1—2 mg/kilocorp/zi, respectiv 0,1—0,2 mg/kilocorp/zi, oral, în cure repetate, cu ocazia fiecărui puseu acut. În unele cazuri se recomandă administrarea intralezională de triamcinolon sau de apă distilată fierbinte;

— vitamine neurotrofice: B_1, B_6 și E;

— electrofizioterapie sistematică (gimnastică medicală; masaj; aplicarea diverșilor curenți electrici).

Limba plicaturată nu necesită tratament medicamentos ci numai respectarea riguroasă a igienei gurii și evitarea condimentelor sau alimentelor care irită mucoasa linguală.

Fără a se obține succesul scontat, s-a incercat administrarea antihistaminicelor de sinteză, a substanțelor vasodilatatoare și chiar radium- și röntgenterapie.

În unele cazuri s-a considerat indicat și s-a și realizat, pe cale chirurgicală, decompresiunea nervului facial in canalul Fallope, corectarea anomaliilor buzelor sau limbii (printr-o secționare linguală în formă de V sau de elipsă). Rezultatele nu au fost însă pe măsura așteptărilor, așa încît se recomandă astăzi numai în cazuri excepționale.

Bibliografie

1. MELKERSSON E. — *Hygiea (Stockholm)*, 1928, 90, 737.
2. VACATKE S., KOLINSKY J. — *Csl. Derm.*, 1960, 35, 1, 31.
3. RAUCH S. — *Schw. Med. Wschr.*, 1968, 44, 1 743.
4. LONGHIN S., ANTONESCU ST., POPESCU A. — Dermatologie, Ed. medicală, București, 1971, p. 475, 483.
5. VULCAN P. — Semne și simptome cutanate in patologie generală, Ed. medicală, București, 1972, p. 73.
6. CEUCA GR., VIDO I. — *Otorinolaringologia (Buc.)*, 1974, 19, 1, 75.
7. MĂLĂESCU GH., DAVIDESCU C., COLCERIU M., NEAGOE ST., NEDELCESCU N., PERCIUN N. — *Dermato-Venerolagia (Buc.)*, 1978, 23, 1, 73.
8. TEXIER L., UNANUE J., GÉMIAUX M., DELANNAY M. M., JULLIN R. — *Bordeaux Méd.*, 1978, 11, 1, 18.

Mende

Sindromul descris în anul 1926 de către I. Mende constă din asocierea triadei simptomatice: surditate — albinism — facies mongoloid. Sindromul Mende mai este cunoscut și sub denumirea de *„sindrom albinism-mongoloidism“*.

Simptomatologie.

— facies mongoloid: hipertelorism; rădăcina nasului mult lățită; pavilioanele urechilor lipite de craniu;

— surditate congenitală, determinînd in mod secundar și mutitate;

— albinism parțial, datorită lipsei de pigment a pielii și părului; bolnavul **prezintă „meșe“ albe în** părul regiunii frontale, decolorarea sprîncenelor și genelor, a părului pubian, uneori și axilar și pete decolorate, de mărime și formă diferită, pe trunchi și pe membre. În regiunea gîtului bolnavii prezintă adesea lanugo fetal, persistent ani de zile.

Alte anomalii asociate inconstant:

— heterocromie iriană;

— blefarită cronică; fotofobie;

— dezvoltare hipostaturală;

— anomalii de număr și formă dentară;

— „gură de lup“ sau/și „buză de iepure“;

— brahicefalie și frunte foarte îngustă.

Etiopatogenie. Etiologia nu este precizată. Cauza sindromului s-ar datora tulburării sintezei tirozinazei sau reținerii ei în melanocitele pielii. Transmiterea genetică se face după modul autosomal recesiv.

Anomaliile apărute la sugar nu au tendință evolutivă; o dată instalate sînt definitive, permițînd bolnavului o existență cvasinormală; surdomutitatea este manifestarea clinică mai severă, care transformă bolnavul într-un infirm.

Tratament. Anomaliile multiple şi ireversibile fac inoperantă orice încercare terapeutică.

Cunoştinţele genetice actuale, privind acest sindrom, sînt destul de reduse, încît nu permit şi nu justifică încă un sfat genetic.

Bibliografie

1. MENDE I. — *Arch. Kinderheilk.*, 1926, 79, 214.
2. LEIBER B., OLBRICH G. — Die klinischen Syndrome, Band I, Ed. Urban şi Schwarzenberg, München-Berlin-Viena, 1966, p. 477.
3. WAISMAN H. A. — *Clin. North. Amer.*, 1966, 13, 469.
4. RUSSU G. — Boli şi sindroame cu nume proprii, Ed. Junimea, Iaşi, vol. II, 1976, p. 131.

Mendelsohn

În urmă cu un deceniu, Mendelsohn a descris un sindrom caracterizat printr-o insuficienţă cardio-respiratorie acută, determinat de pătrunderea sucului gastric în bronhii şi în arborele alveolar. Sindromul este cunoscut şi sub alte denumiri : *„pneumopatia prin aspiraţie de lichid acid“* şi *„pneumopatia enzimatică“*.

Simptomatologie. La scurt timp de la pătrunderea accidentală a sucului gastric în arborele respirator, bolnavii prezintă :

— stare febrilă ;

— manifestări respiratorii : dureri vii sau senzaţie de opresiune toracică, dispnee ;

— manifestări cardio-vasculare : tahicardie, hipertensiune arterială.

În cazuri grave şi mai ales atunci cînd sucul gastric pătrunde în alveolele pulmonare, apar şi semne de edem pulmonar acut toxic, tradus prin accelerarea şi asurzirea zgomotelor cardiace, expectoraţie sanguinolentă, raluri subcrepitante pe toată aria pulmonară şi alterarea stării generale.

Etiopatogenie. Simptomul Mendelsohn apare atît la copil cît şi la adult, ori de cîte ori se creează posibilitatea pătrunderii sucului gastric, cu conţinutul său crescut în acid clorhidric, pepsină şi fermenţi proteolitici, în arborele respirator. În consecinţă, mucoasa bronşică se edemaţiază şi se ulcerează, iar în alveole apare un exsudat sanguinolent.

Circumstanţele patologice în care apare acest sindrom sînt variate :

— în diverse stări comatoase sau subcomatoase ;

— în cazul alimentării „pe sondă“ a bolnavilor ;

— în paraliziile (de diverse etiologii) musculaturii deglutiţiei, cu lipsa ocluziei reflexe a laringelui ;

— în fistule eso-traheale sau esobronşice (congenitale sau cîştigate) ;

— în etilismul acut, voluntar sau accidental.

Evoluţie. Severitatea evoluţiei duce de multe ori la sfîrşit letal, prin edem pulmonar acut toxic.

Tratamentul este de urgenţă şi constă din măsuri terapeutice medicale şi chirurgicale : intubaţie laringiană ; aspiraţia lichidului gastric din esofag şi bronhii ; poziţie declivă (Trendelenburg) a bolnavului, pentru a favoriza eliminarea sucului gastric din arborele respirator ; corticoterapie pentru combaterea edemului şi necrozei căilor respiratorii ; medicaţie tonicardiacă şi diuretică pentru combaterea încărcării vasculare ; antibioterapie cu spectru larg, pentru preîntîmpinarea infecţiilor bronhopulmonare.

Bibliografie

1. VANDAM L. — *New. Engl. J. Med.*, 1965, 273, 1 206.

2. RUSSU G. — Boli și sindroame cu nume proprii, Ed. Junimea, Iași, 1976, 131.

3. RUSSO C. — Agenda Medicală, Ed. Medicală, București, 1980, 35.

Ménière

În anul 1861 P. Ménière descrie, într-o serie de afecțiuni ale copilului de vîrstă școlară, ale copilului mare și adultului, un sindrom cu localizare labirintică, manifestat prin triada simptomatică : crize vertiginoase paroxistice + surditate de tip „percepție" + zgomote în urechi (acufene). Sindromul este cunoscut și sub alte numeroase denumiri : *„vertij Ménière", „sindrom vestibular", „hidrops labirintic", „hidrops endolimfatic", vertij auricular", „vertij labirintic", „oticodinie", „oticodinoză", „hidropizia endolimfatică".*

Simptomatologie.

Debutul este de obicei brusc și violent, în plină stare de sănătate, prin :

— vertij violent, de obicei de tip rotator și numai rareori linear (obiectele din preajma bolnavului par că se învîrtesc în jurul lui) ; se accentuează la mișcarea bruscă a globilor oculari sau la mișcările capului ; vertijul este însoțit întotdeauna de greţuri și vărsături ; apare brusc, dispare treptat dar poate reapare la intervale neregulate ;

— surditate de tip „percepție", denumită și „surditate apoplectiformă" ; în afara modificărilor cantitative auditive apar în timpul crizelor și modificări calitative ; vocea și sunetele muzicale par pentru bolnav deformate, distorsionate ; din cauza hipoacuziei, în mod compensator, bolnavul vorbește foarte tare ; senzația pe care o acuză bolnavul este de „urechi înfundate" ;

— acufene, mai ales sub formă de „țiuituri" în urechi, ce apar în criză sau o precedă cu puțin ;

— tulburarea echilibrului atît în mers cît și în staționare ; bolnavul se sprijină pe obiectele din jur dar el nu reușește nici așa să meargă și cade ;

— nistagmus spontan, orizontal, orizontal-rotator sau rotator în timpul crizelor ;

— manifestări neurovegetative : paloare ; transpirații abundente ; tahipnee ; tahicardie ; lipotimii trecătoare.

Accesul durează de la cîteva minute pînă la cîteva ore, apoi dispare brusc, lăsînd o stare de sănătate relativă. Intervalele dintre crize sînt de durată variabilă.

Între crize bolnavul prezintă :

— ușoară instabilitate în mers ;

— stare de rău ;

— acufene discrete ;

— hipoacuzie, de obicei unilaterală ; dacă accesele sînt frecvente bolnavul rămîne cu o stare de hipoacuzie permanentă ;

— ușoare amețeli, accentuate la mișcări bruște.

Examenele paraclinice sînt în general neconcludente. Numai examenul fundului de ochi indică modificări importante, constînd din : artere sinuoase cu numeroase îngustări ; scleroza adventicei ; mici focare de ramolisment prin tromboză ; vene sinuoase și dilatate.

Recent (1977) s-a propus și realizat analiza biochimică a lichidului labirintic, obținut prin puncție transstapendiană și s-a constatat :

— creșterea proteinelor în perilimfă ;

— inversarea raportului Na/K în endolimfă, dovedind existența hidropsului endolimfatic ; în afara folosirii în scop diagnostic, această tehnică este utilă şi în scop terapeutic, pentru că prin evacuarea unei cantităţi de endolimfă se produce decompresiunea, cu efecte favorabile asupra stării bolnavului.

Examenele anatomopatologice evidenţiază prezenţa leziunilor labirintice : hemoragii ; labirintită seroasă sau uneori chiar eroziunea pereţilor sacului endolimfatic.

Etiopatogenie. Sindromul Ménière reprezintă manifestarea clinică a unei tulburări funcţionale sau organice, în raport cu labirintul posterior, căile vestibulare sau conexiunile lor centrale.

El are la bază, probabil, tulburări vasculare funcţionale la nivelul urechii interne şi modificări în sistemul endolimfei şi perilimfei, apărute în cadrul unor variate procese patologice : boli organice ale urechii ; tumori ale fosei cerebrale posterioare ; intoxicaţii ale SNC (cu alcool, nicotină) ; în unele boli infecţioase (meningite ; amigdalite acute) ; în cazul tulburărilor de irigaţie din teritoriul arterei cerebeloase postero-inferioare (hemoragii sau spasme) ; în unele boli alergice sau metabolice.

Tulburările circulatorii survenite la nivelul labirintului duc la diminuarea troficităţii celulelor senzitive şi la alterarea presiunii lichidului labirintic. Tulburarea mecanismului reglator al tensiunii lichidelor labirintice, apărută mai ales la dereglări brutale tensionale, constituie cauza directă a tuturor manifestărilor clinice ale sindromului.

Există totdeauna o tulburare locală, probabil inflamatorie, a sistemului de resorbţie a endolimfei (canal şi sac endolimfatic). Există însă şi o serie de cauze favorizante de natură diversă :

— factori alergici (infecţioşi sau alimentari) ;

— parazitoze (cutanate sau digestive) ;

— diverse tulburări endocrine sau cardiovasculare ;

— tulburări hidroelectrolitice (apă şi săruri) ale oligoelementelor şi ale lipidelor (trigliceride, colesterol) ;

— tulburări neurovegetative ;

— starea de anxietate şi stressul socio-profesional şi afectiv.

Evoluţia şi prognosticul sînt în general rezervate. Crizele apar cu repetiţie, la intervale neregulate ; prima criză este cea mai dramatică.

După repetarea frecventă a crizelor se poate instala o hipoacuzie gravă, definitivă. Sînt însă numeroase cazuri în care apar remisiuni spontane, de lungă durată.

Tratament. În măsura în care este posibil, se urmăreşte înlăturarea cauzei care a produs apariţia sindromului Ménière (excizia tumorilor ; tratament antibiotic în cazul infecţiilor meningoencefalitice sau a infecţiilor de focar etc.).

Tratamentul patogenic şi simptomatic se adresează componentei vasculare şi neurovegetative a sindromului, precum şi modificărilor endolimfei.

Tulburările vascularizaţiei labirintice beneficiază de administrare de : adrenalină, soluţie 1‰, 10—15 picături pe zi, repartizate în două prize, oral, timp de 10 zile (la copilul şcolar şi după vîrsta de 7 ani) ;

— efedrină, 10 mg pe zi, i.v. în timpul crizei ; după dispariţia crizei se continuă cu cîte 50 mg pe zi, oral, timp de 5—7 zile ;

— antihistaminice de sinteză : Romergan, 1 mg/kilocorp/zi oral, repartizate în 3—4 prize ; Feniramin, 0,030 g pe zi, oral, repartizate în 2—3 prize ; Benadryl, în doze de 30—50 mg/zi oral ; Dramamină, în doză de 30—40 mg/zi, oral (toate au capacitatea de a reduce excitabilitatea sistemului vascular şi de a produce uşoară vasodilataţie) ;

— atropină, în doze de 0,5 mg, administrată s.c., poate reduce reacţiile labirintice patologice şi uneori chiar să oprească spectacular criza odată declanşată ; efecte asemănătoare se obţin şi prin administrare de difenhidramină, dimenhidrinat, torecan sau tanganil ;

— acid nicotinic, 50—80 mg/zi, i.v., în 2—3 prize, sau 100 mg/zi, oral, în 4 prize, la 6 ore, numai la copilul mare.

Tulburările neurovegetative beneficiază de administrarea de :

— substanţe simpaticolitice, cu acţiune asupra fibrelor postganglionare simpatice, de tipul hydergin (0,15—0,30 mg/zi, i.m. zilnic sau la două zile, sau 50—80 picături din soluţia 0,1%, oral, repartizate în 3 prize, după mese), gynergen sau dihidroergotamină ;

— substanţe ganglioplegice capabile să suprime spasmul vascular şi să combată staza capilară ; dintre acestea, se foloseşte mai ales pentametoniul în doză de 100—150 mg/zi, i.m., numai la copilul mare şi la adult ;

— substanţe neuroplegice : clordelazin în doză de 1—2 mg/kilocorp/zi, oral, repartizat în 3 prize ;

— substanţe anestezice (procaină sau xilină), soluţie de 0,5—1% în soluţie glucozată izotonică, sub formă de perfuzie lentă.

Modificările patologice ale endolimfei se pot corecta prin tratament dietetic :

— instituirea unui regim de sete (reducerea, nu excluderea totală a lichidelor) ; suprimarea alimentelor excitante, a celor cu conţinut bogat în lipide (şi mai ales în colesterol) ; alimentaţie lipsită de clorură de sodiu ;

— administrare de clorură de amoniu în doză de 8—10 g/zi, pentru efectul său acidifiant şi diuretic ;

— administrare de acetazolamidă (Diamox, Ederen) şi clorotiazidă (Nefrix), pentru efectul antiedematos general ;

— administrare de sulfat de magneziu soluţie 25%, 2—5 ml/zi, i.v., lent, pentru a combate edemul şi staza labirintică.

În cazurile rezistente la tratament medicamentos se recurge la *tratament chirurgical,* constînd în :

— deschiderea sacului endolimfatic pe cale mastoidiană sau transstapediană, pentru a combate hipertensiunea endolabirintică prin decompresiune, reuşindu-se astfel ca în 65% din cazuri să se suprime vertijul iar în 30% să se amelioreze audiţia ;

— distrugerea — pe cale chirurgicală sau prin aplicarea de ultrasunete — a labirintului, în formele rebele la orice încercări terapeutice sau cu crize de vertij foarte frecvente dar cu condiţia ca cealaltă ureche să fie indemnă, atît funcţional cît şi organic ;

— secţionarea fibrelor vestibulare ale nervului acustic, cu bune rezultate, cel puţin imediate.

Bibliografie

1. MÉNIÈRE P. — *Gaz méd. Paris*, 1861, 16, 29.
2. RUEDI L. — *Schweiz. med. Wschr.*, 1953, 83, 325.
3. APOSTOL N. — Patologia urechii interne în Otorinolaringologie, vol. II (sub redacţia N. Costinescu, St. Gîrbea, Gh. Popovici, I. Racoveanu, I. Ţeţu), Ed. medicală, Bucureşti, 1964, p. 372.
4. SIMONTRON M. K. — *Mayo Clin. Proc.*, 1969, 44, 2, 81.
5. PORTMANN M. — *Canad. J. Otorinolaring.*, 1974, 3, 2, 132.
6. MARTIN CH. — *Cah. Méd.*, 1977, 2, 27, 1 551.
7. DE MOUMOËNS R., MENZI N. — *Méd. et Hyg.*, 1977, 35, 1 258, 3 401.
8. * * * — Editorial, *Brit. Med. J.*, 1977, 2, 1 173.
9. PORTMANN M. — *Bordeaux Méd.*, 1977, 10, 16, 1 041.

Menkes

J. H. Menkes descrie în anul 1962 un nou sindrom care asociază în mod constant distrofia părului cu o encefalopatie severă datorată atrofiei corticale. Ulterior, D. M. Danks şi colab. (1972) completează sindromul cu prezenţa constantă a unor anomalii arteriale şi prezenţa inconstantă a altor anomalii.

Sindromul este cunoscut şi sub alte denumiri : *„distrofia părului şi atrofia cerebrală"*, *„trichopolidistrofia"* sau din literatura anglo-saxonă, sub cea de *„kinki hair"*.

Simptomatologie. De cele mai multe ori boala debutează şi devine evidentă la vîrsta de nou-născut.

Anomalii ale părului. Părul este totdeauna rar şi creţ, firul său blond este torsionat, gros, scurt şi foarte friabil.

Encefalopatie severă mergînd pînă la oligofrenie. Întotdeauna se însoţeşte de o stare de somnolenţă, hipertonie musculară la membre şi la musculatura capului („cap balant").

Encefalopatia se însoţeşte şi de o degenerescenţă neurologică progresivă, cu debut precoce, manifestată prin : nistagmus ; disartrie ; convulsii (cu timpul se instalează o comiţialitate severă).

Anomalii arteriale, macro- sau microscopice, exprimate clinic prin acrocianoză mai evidentă la nivelul extremităţilor inferioare ; se însoţeşte adesea şi de hipersudoraţie şi hipotermia extremităţilor.

Inconstant se asociază numeroase alte semne şi simptome clinice :

— hipotermie generalizată ;

— întîrzierea dezvoltării staturoponderale cu aspect de nanism armonic ;

— anomalii craniofaciale : microcefalie ; micrognatism ; boltă ogivală ;

— anomalii ale scheletului : malformaţii costale ; cifoză ; picior plat sau varus echin ; brahidactilie ;

— dermatită seboreică.

Examenele de laborator sînt relativ sărace în date. Fără a avea ceva caracteristic, este întîlnită totdeauna anemia hipocromă.

Dintre analizele specifice sindromului Meckel menţionăm :

— scăderea constantă a cupremiei, la 35 mg/ml ser (normal = 100 mg/l);

— diminuarea nivelului ceruloplasminei serice la 6 mg/100 ml ser, faţă de 20—30 mg/100 ml ser (normal).

Electroencefalograma este serios perturbată, traseele sale prezentînd numeroase complexe „vîrf-undă" generalizate sau chiar o dezorganizare totală a traseelor.

Examenele radiologice osoase scot în evidenţă importante semne de rahitism, în special la nivelul metafizelor, sub forma lărgirii lor exagerate, „în cupolă" şi îngroşarea laterală sub formă de „pinteni".

Examenul anatomopatologic al SNC indică atrofia importantă a substanţei cenuşii şi a cortexului cerebral şi cerebelos ; numărul neuronilor este redus şi există o bogată proliferare glială. Studiul histoenzimologic al mitocondriilor din creier şi din muşchi demonstrează o diminuare a citocromoxidazei.

Microscopia firului de păr arată inegalitate în diametrul firelor *(monilethrix)*, ruperea tijei firelor la distanţe egale *(trichorrexis nodosa)*, precum şi răsucirea firelor în jurul tijei *(pili torti)*.

Examenul peretelui arterial indică lezarea elasticii vaselor şi îngroşarea intimei, mai ales la arterele de calibru redus.

Etiopatogenia a fost recent lămurită. Cauza bolii o constituie un defect genetic de absorbţie a cuprului (lipsa cuprului în metabolismul general este responsabilă de simptomatologia atît de variată a sindromului).

Cercetarea metabolismului Cu, prin marcarea radioactivă, a confirmat existenţa tulburării de absorbţie şi mai ales blocajul şi depozitarea elementului în celulele peretelui duodenal.

Perturbarea metabolică principală s-a dovedit a fi cea de transport activ în raport cu activitatea ATP-azei (redus la circa 50%).

Carenţa organismului în cupru se repercutează asupra unor sisteme enzimatice în care intră Cu, ca un cofactor indispensabil : dopamina-beta-hidroxilaza ; superoxid-dismutaza.

Dopamina-beta-hidroxilaza este enzima responsabilă de tulburarea metabolismului catecolaminelor (în special transformarea dopaminei în noradrenalină) la nivelul neuronilor noradrenergici.

În sindromul Meckel, tulburarea metabolismului noradrenalinei prin lipsa Cu este responsabilă de instalarea encefalopatiei.

Superoxid-dismutaza intră în structura chimică a eritrocitelor normale ca un cofactor important. Deficitul acestui cofactor duce la creşterea proceselor oxidative (de oxidare şi peroxidare) a diverselor substanţe din plasmă şi din elementele figurate (mai ales a fracţiunilor lipidice cu lanţ scurt ale acestora).

Pe de o parte lipsa acestui cofactor şi pe de alta posibila existenţă a unui factor inhibitor al acţiunii superoxid-dismutazei face ca în eritrocitele bolnavilor valorile acestei enzime să fie de 7 ori mai reduse decît la normali.

Şi lipsa acestei enzime contribuie la apariţia şi întreţinerea encefalopatiei.

Sindromul Meckel apare mai frecvent în Australia (cu o incidenţă de 1/35 000 născuţi vii) şi este excepţional în Europa. Anomalia genetică se transmite recesiv, legată de sex. Toate cazurile publicate au fost la băieţi ; mamele lor erau sănătoase.

Evoluţia este în multe cazuri foarte severă şi adeseori letală, în primele zile de viaţă prin hipotermie, stare septică sau prin tulburări circulatorii. Prognosticul este sever, toţi bolnavii sucombînd înainte de împlinirea vîrstei de 7 ani.

Tratamentul specific, prin administrare substitutivă de cupru pe cale parenterală sau chiar orală (cupru acetat) este capabilă să corecteze rapid valorile cupremiei şi ale ceruloplasminei serice dar incapabil să corecteze leziunile histopatologice instalate, care se dovedesc ireversibile şi progresive.

Bibliografie

1. MENKES J. H., ALTER M., STEIGLEDER G. K. — *J. Pediat.*, 1962, 29, 764.

2. DANKS D. M., CAMPBELL P. E., STEVENS B. J. — *J. Pediat.*, 1972, 50, 188.

3. DORN G., NEUHANSE R. G., HEYED H. — *Klin. Paediat.*, 1973, 985, 480.

4. WHEELER E. M., ROBERTE P. F. — *Arch. Dis. Child.*, 1976, 51, 269.

5. AOKI T., NAKAHASHI M. — *Lancet*, 1977, 2, 1 140.

6. ROHMER A., KRUG P. J., MENNESON M., MANDEL P., MARK G., ZAWISLAK R. — *Pédiatrie (Lyon)*, 1977, 32, 5, 447.

7. GEORMĂNEANU M. — Patologie indusă prenatal, Ed. medicală, Bucureşti, 1978, p. 623.

Meyer (Schwickerath)

Prima semnalare clinică a acestui sindrom a fost făcută încă din anul 1920 de către W. Lohmann dar descrierea sa completă s-a făcut abia în anul 1937, de către G. Meyer Schwickerath, definit ca o displazie oculo-dento-digitală a copilului ; acest sindrom plurimalformativ este cunoscut în literatură şi sub numele de *„sindrom Meyer Schwickerath-Weyers“*, *„sindrom Gillespie“*, *„displazia oculo-dento-digitală“*, *„sindrom O.D.D.“* şi *„sindrom Lohmann“*.

Simptomatologie.

Anomalii oculare : microoftalmie sau anoftalmie (în orbită rămînînd doar nişte vestigii ale globilor oculari) bilaterală ; anomalii iriene ; glaucom congenital ; hipotelorism ; epicantus ; microcornee ; atrofia nervului optic în cazul anoftalmiei.

Anomalii dentare : displazia smalţului dentar ; microdonţie şi anomalii de formă dentară ; întîrzierea apariţiei dentiţiei ; carii severe atît la dentiţia primă cît şi la cea definitivă.

Anomalii ale extremităţilor : sindactilia bilaterală a degetelor 4 şi 5 de la mîini, realizînd aspectul de „gheară“ (comptodactilie) ; formă pătrată a falangei medii a degetului mic ; uneori lipsa unor falange. Unghiile, atît la degetele de la mîini cît şi de la picioare, sînt distrofiate (friabile, mari, albe) sau absente.

Anomalii asociate inconstant :

— microcefalie ;

— nas proeminent în partea sa distală, dar hipoplazic în rest ; hipoplazia narinelor ;

— agenezia masivului facial ;

— hipotrichoză şi deficienţă în repartiţia pigmentului cutanat ;

— malrotaţia intestinului ;

— anomalii renoureterale ;

— întîrzierea dezvoltării psihice.

Dintre toate metodele de investigaţie paraclinică, singura care evidenţiază modificări importante este electroencefalograma, care prezintă traseu electric de voltaj scăzut, modificări bioelectrice care, fără a fi specifice acestui sindrom, sînt totuşi demne de reţinut şi de coroborat cu rezultatele examenului clinic al bolnavului.

Etiopatogenie. Toate anomaliile clinice sînt consecinţa displaziei ectodermale, determinată de factori exogeni sau endogeni necunoscuţi.

S-au observat mutaţii genetice cu consecinţe asemănătoare celor din sindromul Meyer Schwickerath după iradierea cu raze Röntgen (Herwig).

În rare cazuri s-a constatat caracterul familial al acestui sindrom, cu anomalii asemănătoare la frate şi soră.

Transmiterea ereditară se face după modul autosomal dominant ; afectează în mod egal ambele sexe.

Deoarece s-a constatat la părinţii bolnavilor existenţa unor anomalii izolate, dar care există şi în forma completă a sindromului, se sugerează posibilitatea existenţei şi a celei de a doua modalităţi de transmitere, autosomal dominantă, dar cu expresivitate variabilă şi penetranţă incompletă în diverse generaţii, precum şi existenţa unei heterogenităţi a genei sau genelor responsabile de apariţia acestui sindrom.

Evoluţia şi prognosticul sînt severe, datorită caracterului ireversibil al anomaliilor instalate (cele mai multe prezente chiar de la naştere), dintre care unele (glaucomul şi agenezia masivului facial) compromit unele funcţii importante (vederea ; respiraţia).

Tratament. Ca în toate celelalte dismorfii cranio-mandibulofaciale și în această formă clinică tratamentul este ineficient. Se pot încerca totuși unele corecții chirurgicale (orale, digitale) sau stomatologice (dentiție malimplantată).

Bibliografie

1. MEYER SCHWICKERATH G., GRÜTERICH F., WEYERS H. — *Klin. Mbl. Augenheilk. (Stuttgart)*, 1957, 131, 18.
2. GILLESPIE F. D. — A hereditary syndrome, *Arch. Ophth.*, 1964, 71, 187.
3. RAVAULT P. M. — Syndromes en ophtalmologie, Guide-Dictionnaire, Ed. Doin-Doren, Paris, 1970, p. 246.
4. TAYSI K., SAY B., FIRIAT T., GÜRSU G. — *Acta Paed. Scand.*, 1971, 60, 235.
5. LOVRENCIC K. M., JURCOVIC S., BANOVAC Z. R. — *Mschr. Kinderheilk.*, 1973, 121, 595.
6. GEMMA G., BONIOLI E., RUFFA G., GROSSO P. — *Minerva Ped.*, 1976, 28, 35, 2 155.
7. GEORMĂNEANU M. — Patologie indusă prenatal, Ed. medicală, București, 1978, p. 630.

Miculicz

Sindromul descris în anul 1892 de către J. Miculicz este caracterizat clinic prin tumefacția glandelor salivare și lacrimale și, în cele mai multe cazuri, încetarea sau reducerea secreției lor.

Simptomatologie .

— tumefacție bilaterală, nedureroasă a glandelor lacrimale, apoi și salivare, ca rezultat al proliferării limfocitare la nivelul acestor organe ;

— diminuare pînă la dispariție a secrețiilor salivare și oculare și consecutiv acestor deficiențe secretorii, tulburarea funcției vizuale și a deglutiției ;

— tumefacții ale ganglionilor limfatici laterocervicali, submandibulari, occipitali, periauriculari ;

— tumori subperiostale, sub formă de chisturi benigne juvenile, localizate la oasele lungi (coaste) sau la oasele capului.

Examenul anatomopatologic evidențiază, sub aspect macroscopic, hipertrofia glandelor lacrimale, parotide, submaxilare, sublinguale și de multe ori și hipertrofii importante ganglionare.

Aceste hipertrofii corespund, la examenul microscopic, unei hiperplazii a țesutului limfogranulomatos; cu timpul se constată prezența unor formațiuni tumorale și în alte organe.

Etiopatogenie. Sindromul Miculicz nu recunoaște o etiologie unică, el apărînd în cadrul a numeroase boli cum ar fi : boala Besnier-Boeck-Schaumann, boala Hodgkin, limfosarcom, sarcoidoză, unele infecții virotice, excepțional de rar în saturnism și în iodism.

Cel mai adesea însă sindromul Miculicz apare, mai ales la copil, în primii ani de viață, în leucemiile limfatice, sub formă de infiltrate leucemice localizate la glandele lacrimale, apoi și la cele salivare, asociate adesa cu adenopatii ale ganglionilor limfatici și cu tumori subperiostale.

Evoluția este cronică, torpidă. Datorită tendinței invadante și expansive a infiltratelor limfogranulomatoase din glandele salivare și lacrimale, pe măsura hiperplaziei acestora, pot apare și tulburări prin compresiunea organelor din vecinătate.

Sindromul Miculicz poate precede cu cîteva luni de zile apariția altor manifestări clinice ale leucemiei (dacă apar în cadrul acestei afecţiuni) şi dacă este recunoscut, poate contribui la diagnosticul precoce al acestei boli grave, care poate beneficia totuşi de terapeutică, existînd posibilitatea obţinerii unor remisiuni de lungă durată.

Tratament. Sindromul Miculicz nu are un tratament specific, el evoluînd favorabil sau nu, sub influenţa tratamentului bolii generale în cadrul căreia apare ; rezultatele terapeutice sînt însă în funcţie de etiologia acestuia şi de precocitatea instituirii tratamentului.

Bibliografie

1. MICULICZ J. — *Beitr. Chir. Fortschr.* Gewidmet Theodor Billroth, Stuttgart, 1892, p. 610.
2. HILTON G., SUTTON M. — *Lancet*, 1963, 1, 283.
3. POPESCU R. E. — Hematologie clinică, Ed. medicală, Bucureşti, 1966, 522.
4. FANCONI G., WALLGREN A. (sub redacţia) — Manual de pediatrie, ed. a VII-a (traducere), Ed. medicală, Bucureşti, 1965, p. 331, 392, 552.

Milkman

În anul 1934 L. A. Milkman descrie un sindrom clinic datorat unei deficienţe congenitale a metabolismului mineral, cu tulburarea osificării. Sindromul mai este cunoscut şi sub diverse alte denumiri : *„complexul simptomatic Losser-Milkman“*, *„sindromul Losser-Debrey-Milkman“*, *„osteoză cu pseudofracturi“*, *„fractura epuizării“*, *„leziunea suprasolicitării“*, *„fracturi multiple spontane, idiopatice, simetrice“*, *„osteopatia dureroasă cu pseudofracturi“*.

Simptomatologie .

— dureri osoase de tip reumatic, mai ales la membre, cu tendinţă la simetrie ;

— tulburări în mers, mersul fiind nesigur, „de raţă“ ;

— deformări osoase, mai ales la membrele inferioare ;

— fracturi osoase spontane, cel mai frecvent la nivelul pubisului, femurului, tibiei, radiusului, claviculei şi coastelor ;

— uneori se instalează treptat insuficienţă renală, dar fără a se însoţi de hipertensiune arterială.

Examenul radiologic este indispensabil în precizarea diagnosticului ; evidenţiază leziuni de tipul osteomalaciei şi tulburări ale osificării encondrale. Structura osoasă este ştearsă, existînd multiple zone de remaniere osoasă, deseori simetrice, dispuse sub forma unor multiple benzi în formă de Z sau de Y sau zone perpendiculare (delimitate relativ net) de decalcifiere, atît în oasele lungi cît şi în cele scurte ; acestea prezintă uneori şi diferite stadii de reparaţie după fracturi (umplerea zonelor osoase fracturate cu o substanţă osoasă imperfectă, elaborată de osteoblaste).

Tulburarea osificării encondrale în zona cartilajelor epifizare, osteoporoza severă şi exfolierea compactei determină întîrzierea creşterii osoase, ori dezvoltarea oaselor anormală ca structură şi formă.

Etiopatogenie. Fără a fi precizată etiologia, se crede că apariţia acestor anomalii osoase se datorează unor tulburări ale metabolismului mineral, la originea cărora stau, probabil, tulburări hormonale. În lumina acestei explicaţii, sindromul Milkman ar fi o formă specială de osteomalacie.

Incidența mai mare a sindromului se constată în timpul sau după perioadele de restricție alimentară, impuse din diverse motive.

Tratament. Nu există tratament specific și eficient.

Se recomandă totuși un regim alimentar echilibrat și administrare suplimentară de vitamina D.

Bibliografie

1. MILKMAN L. A. — *Amer. J. Röntgenol.*, 1934, 32, 622.
2. NORDIN E. C. — *Lancet*, 1961, 1, 1 011.
3. FEIGHIN M. (sub redacția) — Lexicon de simptome și sindroame (traducere), Ed. medicală, București, 1967, p. 149.
4. RUSSU G. — Boli și sindroame cu nume proprii, Ed. Junimea, Iași, 1976, vol. II, p. 147.

Moebius

Prima semnalare clinică aparține lui Graeffe din anul 1880, dar descrierea clinică completă aparține lui Moebius din anul 1882.

Sindromul, cunoscut și sub denumirile de *„displazie facială congenitală“*, *„paralizia oculofacială congenitală“* sau de *„agenezie nucleară“*, pe cît de rar pe atît de interesant, reunește laolaltă paralizia facială bilaterală cu paralizii oculomotorii și cu numeroase anomalii osteomusculare.

Simptomatologia foarte variată este evidentă și cele mai multe cazuri apar chiar la vîrsta de nou-născut și sugar mic ; rareori diagnosticul este stabilit în cea de a doua copilărie. În funcție de momentul și vîrsta la care se întîlnește sindromul Moebius la copil, se deosebesc 3 forme clinice :

1. a nou-născutului ;
2. a copilului din prima copilărie ;
3. a copilului din cea de a doua copilărie.

1. La nou-născut se constată încă din primul moment cele 3 simptome cardinale definitorii ale sindromului :

— *paralizia facială bilaterală* rareori totală, cel mai adesea (în circa 2/3 din cazuri) parțială dar cu predominanță în teritoriul facialului superior ;

— *paralizia oculomotorie* cu atingerea bilaterală a abducției, cu sau fără strabism ; uneori se constată paralizia completă a mișcărilor de lateralitate a globilor oculari. De remarcat că musculatura intrinsecă a globilor oculari este totdeauna păstrată ; uneori se asociază și paralizii în teritoriul altor nervi cranieni motori :

— paralizia perechii a XII-a, întîlnită în 1/3 din cazuri, este adesea unilaterală și contribuie la retracția și atrofia limbii, determinînd prin aceasta tulburări de supt ;

— paralizia perechii a V-a duce de la o simplă jenă în mișcările de lateralitate ale maxilarului, pînă la un adevărat trismus cu imposibilitatea de a deschide gura, datorită retracției mușchilor maseteri, prin fibroză musculară. Paralizia perechii a V-a determină apariția unor tulburări tranzitorii de deglutiție.

Paraliziile existente în diversele teritorii ale nervilor cranieni conferă faciesului bolnavului un aspect particular : imobil ; aton ; inexpresiv (chiar și cînd plînge) ; privirea fixă; ochii nu lăcrimează și rămîn deschiși de multe ori în timpul somnului (de aici riscul crescut de conjunctivită la bolnavii de vîrstă foarte mică).

Tulburărilor neurologice ale masivului facial li se alătură uneori şi micrognaţia şi, mai rar, un stridor puternic, contribuind în mare măsură la accentuarea tulburărilor de supt preexistente, făcîndu-l imposibil, uneori şi obligînd la gavaj.

În unele cazuri chiar de la naştere se constată tulburări de deglutiţie, datorate paraliziei nervului glosofaringian, ptoză palpebrală prin paralizie de oculomotor şi tulburări de masticaţie datorate paraliziei nervului trigemen. Paralizia nervului hipoglos duce la atrofia limbii, accentuind prin aceasta tulburările de deglutiţie.

— *malformaţii somatice (osteomusculare)* constante, diverse şi în cele mai bizare combinaţii :

— la membrele superioare se întîlnesc in circa 16% din cazuri şi afectează mai ales extremităţile lor distale ; microdactilie ; sindactilie sau asocierea lor ; absenţa metacarpienelor sau falangelor ; police foarte mic ; pliu palmar unic ;

— la membrele inferioare, interesînd şi aici tot extremităţile lor distale : picior strîmb varus echin (întîlnit la circa 30% din cazuri) ; torsiunea externă a tibiei ; inegalitatea segmentelor membrelor inferioare ; absenţa unor degete sau numai a unor falange ; polidactilie ;

— la torace : absenţa unilaterală a muşchiului mare pectoral, asociată în mod constant cu absenţa mamelonului de aceeaşi parte ; malformaţii costale, de formă şi număr.

În mod inconstant se mai asociază şi anomalii ale altor aparate sau organe : epicantus ; hipoplazia canalelor lacrimale ; absenţa lacrimilor ; canal atrioventricular ; rinichi în potcoavă ; fistulă esotraheală ; mezenter comun ; luetă bifidă ; micrognatism ; microcefalie ; artrogripoză ; spina bifida ; nanism ; ptoză palpebrală ; distrofii dentare ; ureter dublu.

2. În prima copilărie aspectul copilului este de asemenea evocator, putînd fi comparat adesea cu o „mască de ceară“. Faţa copilului nu prezintă mobilitate voluntară sau emoţională, ridurile frunţii lipsesc, fantele palpebrale sînt larg deschise iar comisurile bucale sînt coborîte, permiţînd scurgerea permanentă a salivei. În plus se mai constată : lipsa reflexului nazopalpebral ; lipsa rotaţiei ochilor la rotarea capului (semnul lui Charles Ball) ; copilul nu poate fluiera sau sufla. Deseori aceşti copii prezintă surditate congenitală şi crize epileptice, de cauză neprecizată.

3. În cea de a doua copilărie tulburarea vorbirii constituie handicapul major. Pe lîngă faptul că vorbirea este adesea întîrziată, dificultăţile în articularea cuvintelor, din cauza paraliziei musculaturii buzelor, agravate uneori şi de existenţa paraliziei limbii, constituie o infirmitate severă, adăugată prejudiciului estetic creat de numeroasele tulburări neuroosteomusculare coexistente. Vocea bolnavului este stinsă, monotonă. Chiar cu eforturi, sunetele emise de bolnav sînt de neînţeles. Bolnavii ajunşi la această vîrstă prezintă un important „complex psihologic“ cu tulburări de caracter şi/sau de comportament. De cele mai multe ori, intelectul acestor bolnavi este normal ; numai în 10% din cazuri există şi deficit mintal.

Electromiografia a arătat în cele mai multe cazuri cercetate inexcitabilitate neuromusculară.

Etiopatogenia nu este lămurită. Din punct de vedere etiologic se oscilează între existenţa unei eredopatii sau a unei embriopatii, deşi argumente pro şi contra sînt şi în cazul primei cît şi a celei de a doua posibilităţi.

Fie că este vorba de o embriopatie, fie de o eredopatie, patogeneza bolii s-ar explica prin posibilitatea existenţei unor leziuni la mai multe niveluri :

— leziuni ale formaţiunilor supranucleare din SNC ;

— agenezia primitivă a nucleilor centrali şi a celulelor ganglionare ale unor nervi cranieni ;

— degenerescenţa secundară (cîştigată) a nucleilor centrali ;

— agenezie musculară prin atingerea primară a mezenchimului.

Dar sindromul Moebius nu este o entitate stabilă, deoarece el poate apărea înaintea instalării unui proces miopatic evolutiv sau a unei distrofii miotonice infantile.

În cîteva cazuri s-a dovedit caracterul familial al sindromului. Modalitatea de transmitere genetică nu a fost precizată.

Evoluţia şi prognosticul sînt favorabile, dacă se depăşeşte cu succes perioada de nou-născut şi sugar mic, cînd tulburările de deglutiţie pot pune în pericol viaţa bolnavului. Cu timpul, toate leziunile se stabilizează, unele avînd chiar tendinţa să regreseze.

Tratament. Neexistînd o terapeutică specifică, singura de încercat este psihoterapia — la copilul mai mare — capabilă în multe cazuri să înlăture total, sau cel puţin în parte, „complexul psihologic de inferioritate socială" pe care îl au aceşti bolnavi.

Bibliografie

1. POPST W., ESSLEN E. — *Klin. Monat. Augenheilk.*, 1960, 137, 401.
2. KLUYSKENS P., GELDOF H. — *Acta otorinolaring. belg.*, 1965, 19, 4, 38.
3. HANSON P. E., ROWLAND L. P. — *Arch. Neurol.*, 1971, 24, 31.
4. CHRISTODORESCU D., TUDORACHE D., CURELARU S., CONSTANTINESCU E. — *Neurologia, Psihiatria, Neurochirurgia*, 1974, 19, 1, 27.
5. LAGRUE A., FABIANI N. — *Rev. Prat. (Paris)*, 1975, 11, 7, 337.
6. GEORMĂNEANU M. — Patologie indusă prenatal, Ed. medicală, Bucureşti, 1978, p. 624.

Moncrieff

În anul 1954 A. Moncrieff şi H. R. Wilkinson descriu un sindrom caracterizat prin asocierea constantă dintre hernia hiatală, întîrzierea dezvoltării psihomotorii şi meliturie (eliminare de mono- sau de dizaharide în urină). Ulterior, în 1970, J. C. Mamelle constată, în majoritatea cazurilor studiate, o rapidă hiperglicemie postprandială, urmată de hipoglicemie ; hipoglicemia repetată sau/şi prelungită determină suferinţă cerebrală, uneori ireversibilă.

Simptomatologie. Debutul bolii se manifestă precoce — chiar din prima lună de viaţă —, simptomatologia fiind dominată de tulburările funcţiilor respiratorie şi digestivă.

Hernia hiatală se manifestă clinic prin jenă respiratorie (tahipnee, tuse) şi manifestări digestive (vărsături alimentare, bilioase şi ulterior chiar hemoragice) ; alimentaţia orală devine astfel îngreunată şi chiar imposibil de realizat, impunînd calea parenterală. În scurt timp se constată staţionare şi apoi scădere ponderală.

Întîrzierea dezvoltării psihomotorii devine evidentă la vîrsta de 3—4 luni, cînd copilul ar trebui să prezinte primele manifestări ale dezvoltării normale psihomotorii. Copilul ţine capul, stă în şezut, gungureşte, vorbeşte, merge destul de tardiv. Dezvoltarea neuropsihică ulterioară este mult întîrziată faţă de vîrsta biologică ; mai mult, în unele cazuri, apar chiar semne de involuţie psihică (copilul uită unele din lucrurile pe care le învățase).

Melituria, ca expresie biochimică a bolii, constă în eliminare urinară de zaharuri (mono- sau dizaharide) chiar atunci cînd nivelul sanguin al acestora nu este ridicat peste valorile normale. Caracteristica acestei boli este eliminarea urinară a glucozei, indiferent de cantitatea și calitatea alimentelor ingerate ; glicozuria se constată întotdeauna postprandial și niciodată *à jeun.*

Alte manifestări clinice asociate inconstant : întîrzierea dezvoltării staturoponderale, în cazurile în care evoluția bolii, fără tratament, se prelungește.

Examenul radiologic constă din efectuarea unui tranzit baritat esogastroduodenal și permite vizualizarea unei hernii hiatale de volum variabil și, uneori, reflux gastroesofagian important.

Examenele de laborator pun în evidență unul din elementele caracteristice de diagnostic, glicozuria, de obicei moderată, variind între 3 și 12 g pe zi. Cromatografia urinară a permis constatarea că melituria este exogenă (alimentară) rezultînd din zaharurile ingerate.

Creșterea zaharozuriei este depistată numai dacă se realizează hidroliza urinii în mediu acid, deoarece zaharoza nu este reducătoare. Astfel, cercetarea ei împreună cu alți corpi reducători din urină este negativă și scapă examenelor biochimice „de rutină".

În ordine descrescîndă, melituria se mai poate manifesta și sub forma eliminării urinare a altor zaharuri, în cazul în care cantitatea lor în tubul digestiv depășește capacitatea de captare și depozitare hepatică :

— galactozurie ;

— fructozurie.

Hiperglicemia provocată prin administrarea intravenoasă a glucozei determină o creștere însemnată a nivelului insulinemiei și, din această cauză, nu apare hipoglicemie. Dacă hiperglicemia este provocată prin administrare orală de glucoză, ea determină creșterea precoce (la 30 minute) și importantă a insulinemiei (la 100—300 microunități/ml plasmă față de maximum 75 microunități/ml plasmă la 60 minute la martori) ; hipoglicemia ce urmează creșterii insulinemiei ajunge la valori ce variază între 0,35 și 0,45 g/l.

Etiopatogenie. Hiperglicemia postprandială, urmată de hipoglicemie, se datorează accelerării tranzitului digestiv, care favorizează rapida trecere a bolului alimentar în intestinul gros, după un foarte scurt contact cu secrețiile gastrice și intestinale. Radiocinematografia tranzitului esogastroduodenal decelează o accelerare a pasajului piloric, datorat unei diskinezii a regiunii antrului piloric (frecventă la copii cu hernie hiatală) secundară, probabil, iritației, compresiunii nervului vag la nivelul esofagului, edemului sau sclerozei periesofagiene. Diskinezia antrală determină vărsăturile, iar leziunile esofagiene preexistente sînt agravate.

În unele cazuri se constată și o stenoză pilorică adevărată care favorizează vărsăturile.

Hiperglicemia determină o descărcare de insulină, responsabilă de hipoglicemia instalată ulterior.

Zaharozuria se datorează trecerii rapide a hidrocarbonatelor prin tubul digestiv, ele neavînd timpul să se hidrolizeze într-atît încît să se absoarbă sub formă de glucoză și fructoză.

Întîrzierea staturoponderală se datorează carenței protidice — deși calitativ și cantitativ alimentația poate fi normoprotidică —, aceasta deoarece proteinele ingerate sînt utilizate în procesul de neoglicogeneză, pentru a combate hipoglicemia.

Hipoglicemia prelungită și repetată determină suferința cerebrală responsabilă de întîrzierea dezvoltării psihomotorii, ducînd uneori chiar la o degradare neuropsihică ireversibilă.

Tratament.

Dietetic. În cele mai multe cazuri, un regim dietetic cu mese mici și la intervale relativ mari, bogate în calorii, cu aport normal de proteine și lipide și cu alegerea dintre hidrocarbonate pe cele a căror hidroliză este lentă (în special dextrin-maltoză sau amidon și mai puțin zaharoză sau lactoză) este suficient pentru a ameliora evoluția acestora. Se recomandă de asemenea, postprandial, punerea bolnavilor în decubit lateral sting, pentru a se împiedica vărsăturile și a favoriza un tranzit digestiv cît mai aproape de normal.

Medicamentos. S-a încercat cu succes, în unele cazuri, administrarea de sulfamide hipoglicemiante, în scopul combaterii hiperglicemiei postprandiale (aceste sulfamide neavînd nici un efect asupra insulinemiei) și a preîntîmpinării hipoglicemiei ulterioare.

Chirurgical. În cazurile rezistente la terapeutica dietetică și medicamentoasă, dar cu rezultate discutabile, se încearcă vagotomia (în caz de hipervagotomie) sau pilorotomie.

Bibliografie

1. MONCRIEFF A., WILKINSON R. H. — *Acta Paed. Scand.*, 1954, supl. 100, 495.
2. WOODRUFF G. — *J. Pediat.*, 1958, 52, 1, 66.
3. FRIER S. — *Arch. Dis. Child.*, 1962, 37, 74.
4. MAMELLE J. C. — Thèse, Lyon, 1970.
5. LÊGER A., CALDERA R. — *Méd. infant.*, 1972, 79, 5, 423.

Montgomery

Sindromul descris de autorul al cărui nume îl poartă, cunoscut și sub denumirea de *„xantomatoză cutaneo-mucoasă, cu diabet insipid"*, asociază în mod constant, prezența de numeroase elemente xantomatoase ale tegumentelor și mucoaselor, cu diabetul insipid.

Simptomatologie: încă de la naștere, în cele mai multe cazuri, se constată o erupție xantomatoasă localizată la tegumente, în special la nivelul plicilor de flexiune. În majoritatea cazurilor, localizarea este atît cutanată cît și la nivelul mucoaselor; numai rareori localizarea proceselor xantomatoase este exclusiv la nivelul mucoaselor.

Diabetul insipid se pune în evidență totdeauna la mare interval de timp de la descoperirea xantomatozei. În unele cazuri s-a constatat și o întîrziere moderată în dezvoltarea ponderostaturală.

Etiopatogenia nu este precizată. Leziunile cutaneo-mucoase caracteristice — xantoamele — reprezintă o tulburare de acumulare (tezaurizare) de substanțe lipidice în celulele stratului dermopapilar; acest tip de leziune stă la baza unui întreg grup de boli metabolice, cunoscute sub denumirea de „xantomatoze".

Nu există însă nici o explicaţie a asocierii xantomatozei cu diabetul insipid.

Afecţiunea este rară ; numărul cazurilor cunoscute pînă în anul 1977 era de 55 (copii şi adulţi).

Evoluţia este nefavorabilă şi este dictată de intensitatea diabetului insipid şi de răspunsul său la încercările terapeutice.

Tratament. Nu există tratament specific. Se impune tratamentul diabetului insipid cu ajutorul opoterapiei, rezultatele sînt însă nesatisfăcătoare.

Bibliografie

1. LAMAZE B. — *„Ann. Méd. Nancy“*, **1978, 17, 1 551.**

Moschowitz

În anul 1925 E. Moschowitz descrie un sindrom acut, grav, caracterizat prin asocierea constantă a purpurei trombocitopenice, cu anemie hemolitică şi manifestări neurologice. Numeroase sinonimii desemnează acelaşi tablou clinic : *„purpura trombotică trombocitopenică“*, *„complexul simptomatic Moschowitz-Singer“*, *„microangiopatia trombotică“*, *„trombocitopenia Symmers“*, *„anemie acută pleiocromă“*, *„sindrom Moschowitz-Singer-Symmers“*, *„purpura trombohemolitică trombocitopenică“*, *„tromboză generalizată capilară şi arterială“*, *„anemie febrilă acută cu purpură trombocitopenică şi tromboză vasculară“*, *„acroangiotromboză trombozantă“*, *„tromboză trombocitopenică diseminată“*, *„sindrom trombozant plachetar“* şi *„anemie hemolitică microangiotrombotică trombozantă“*.

Simptomatologie. Debutul clinic al sindromului Moschowitz se manifestă de obicei brusc, indiferent de vîrsta la care apare. În plină stare de sănătate apar manifestări clinice generale, nespecifice : stare febrilă ; anorexie ; astenie ; mialgii şi artralgii. Ulterior se instalează şi manifestările specifice sindromului.

Manifestări cardiovasculare : tahicardie ; lipotimii ; vertij ; ritm de galop ; suflu sistolic în focarul de ascultaţie al valvulei mitrale.

Manifestări hemoragice :

— purpură ; peteşii sau echimoze cutanate ;

— epistaxis ; gingivoragii ; hemoptizie ;

— hemoragii retiniene ;

— hematurie (constant) ;

— metroragii ;

— melenă sau hematemeză.

Manifestări digestive :

— dureri abdominale prin microtromboze pancreatice ;

— vărsături bilioase sau sanguinolente ; greţuri ;

— hepatomegalie şi splenomegalie ;

— icter discret, prin hemoliză.

Manifestări renale :

— oligurie ; anurie ;

— edeme ;

— insuficienţă renală acută cu retenţie azotată.

Manifestări neurologice. În 50% din cazuri, ele deschid chiar cortegiul simptomatic. Apar precoce şi evoluează deosebit de sever ; prin aspectul dramatic sugerează existenţa unei meningite sau a unei hemoragii subarahnoidiene. În mod constant, tulburările neurologice se asociază sau chiar determină apariţia unor manifestări psihice importante. Astfel bolnavii pot prezenta :

— cefalee ;

— ataxie cerebeloasă ;

— afazie ;

— pareze sau paralizii spastice, de obicei unilaterale (evoluează și regresează rapid, în cîteva zile, fără a lăsa urmări) ;

— tulburarea cîmpului vizual sau cecitate ;

— convulsii tonicoclonice ;

— tulburarea stării de conștiență : letargie ; stupoare ; confuzie ; delir ; comă.

Examenele de laborator furnizează date importante în sprijinul diagnosticului de certitudine și anume :

— trombocitopenie importantă (între 10 000 și 100 000/mm^3) ; numărul trombocitelor scade în timpul puseului acut, pentru a crește (dar niciodată nu ating valorile normale) în perioadele de remisiune ; durata lor de viață este redusă iar sechestrarea splenică este electivă ;

— timpul de sîngerare crescut ;

— anemie normocromă (Hb sub 10 g$^0/_0$) ;

— anemie hemolitică ; în sîngele periferic, la un număr scăzut de hematii, apar numeroase schizocite și sferocite ; reticulocitoză crescută ;

— testul Coombs negativ ;

— leucocitoză moderată cu prezență de leucocite tinere ;

— mielograma evidențiază prezența a numeroase megacariocite, hiperplazie eritrocitară și numeroase megacariocite tinere ;

— disglobulinemie (inconstant), totdeauna cu creșterea gamaglobulinelor plasmatice ;

— bilirubina liberă crescută ;

— retenție azotată (ureea sanguină crește odată cu instalarea insuficienței renale acute) ;

— albuminurie, cilindrurie și hematurie (micro- sau macroscopică) ;

— există modificări care traduc existența unei coagulopatii de consum : diminuarea fibrinogenului, prezența produșilor de degradare a fibrinei și diminuarea factorilor II, V și VIII ai coagulării ;

— timpul de coagulare și timpul de protrombină sînt totdeauna normale.

Electroencefalograma evidențiază, de cele mai multe ori, semne de suferință cerebrală difuză și, numai rareori, alterări focalizate ; sînt însă și cazuri în care activitatea electrică a creierului este normală.

Anatomie patologică. Examenul sistematic anatomopatologic permite, de multe ori, descoperirea unor cazuri de sindrom Moschowitz nediagnosticate în timpul vieții.

Leziunea fundamentală o constituie o microangiopatie situată la joncțiunea arteriolocapilară, cu depunerea subendotelială a unui material hialin acidofil. Cercetări recente au identificat această substanță hialină, dovedind că ea aparține mucopolizaharidelor și este formată prin asocierea acizilor hialuronic și condroitin-sulfuric cu unele proteine.

Endoteliul astfel lezat constituie cuiburi în care se depozitează trombocitele (favorizînd astfel sustragerea lor din circulație) și fibrina.

Leziunile trombotice interesează întregul sistem vascular dar sînt localizate, cu predilecție, în miocard, rinichi, pancreas, glande suprarenale și în substanța cenușie cerebrală. Ele se prezintă ca ocluzii sau microinfarcte ale arteriolelor mici din viscere sau ca peteșii diseminate în substanța cenușie iar în mod excepțional, chiar în substanța albă cerebrală.

Etiopatogenie. Cauza sindromului nu a fost precizată, deși o serie de cercetări păreau să dovedească natura infecțioasă a sindromului ; agenții cauzali incriminați ar fi meningococul, virusurile gripale, ECHO, arbovirusurile sau rickettsiile. Pentru asemănarea clinico-biologică, sindromul Moschowitz este alăturat bolilor de colagen, cu care de altfel se și asociază de multe ori (mai ales cu lupusul eritematos diseminat, cu periarterita nodoasă sau cu sindromul Sjögren).

Mai recent s-a emis ipoteza naturii imunologice a sindromului, rezultat din conflictul Atg/Atc circulanţi cu toate consecinţele acestui conflict: antrenarea alterărilor vasculare, răspunzătoare de hiperagregarea plachetară şi formare de microtrombuşi.

Ipoteza imunologică este susţinută de fapte de observaţie. Astfel, sindromul Moschowitz a fost constatat după vaccinări, în cadrul unor alergii medicamentoase, în unele boli autoimune în care, în urma conflictului Atg/Atc circulanţi, prima şi cea mai severă repercusiune pentru circulaţie este hiperagregarea plachetară.

Sindromul Moschowitz este întîlnit la orice vîrstă (chiar şi la sugar şi copilul mic), dar cu deosebire la adult între 15 şi 50 de ani; afectează cu mai mare frecvenţă sexul feminin, raportul fiind de 3/2. Numărul cazurilor descrise nu este prea mare; totuşi în ultimii ani, datorită unor mai largi posibilităţi de diagnostic şi a unor posibilităţi informaţionale crescute, se pare că asistăm la o „explozie“ de cazuri diagnosticate.

Pentru mecanismul patogenic comun (tromboza micilor vase din diverse organe), sindromul Moschowitz se aseamănă cu sindromul Gasser (hemolitic-uremic) în care însă fenomenele renale sînt pe primul plan şi cu sindromul de coagulare diseminată intravasculară, în care însă fenomenul hemolitic este mai puţin intens.

Evoluţie. În aproximativ 80% din cazuri, evoluţia este rapid letală, în cîteva zile sau săptămîni de la debut; în restul de 20% evoluţia este subacută sau chiar cronică, cu perioade de remisiune. Numai 10% din numărul de bolnavi ajung la vîrsta de 1 an. Moartea survine în aceste cazuri, de obicei, după 6 luni de la debutul bolii.

Prognosticul este nefavorabil. Excepţional, bolnavii pot supravieţui mai mulţi ani.

Tratamentul în ansamblu este nesatisfăcător; totuşi, în unele cazuri, o terapie adecvată, corectă şi prompt aplicată a putut duce la obţinerea unor rezultate încurajatoare, deşi în toate cazurile acestea sînt trecătoare.

Pentru împiedicarea formării trombuşilor vasculari se recomandă:

— corticoterapie susţinută;

— corticoterapie asociată cu transfuzii de sînge;

— corticoterapie asociată cu splenectomie;

— heparină asociată cu exsanguinotransfuzie.

Corticoterapia, în doze de 2 mg/kilocorp/zi, oral, influenţează în mod favorabil manifestările hemoragipare şi hematologice, fără a influenţa însă evoluţia fatală.

Transfuziile de sînge sau chiar exsanguinotransfuzia nu influenţează în mod durabil anemia existentă.

Splenectomia, practicată cît mai aproape de debutul manifestărilor clinice, influenţează favorabil componenta hemolitică a anemiei.

După anul 1972 s-a introdus în terapeutica sindromului şi un tratament antiagregant plachetar, constînd în asocierea dipiridamolului (Persantin) cu acidul acetilsalicilic. În multe cazuri rezultatele au fost bune, dovedind prin aceasta că hiperagregarea plachetară deţine un rol primordial în evoluţia şi prognosticul bolii.

Dipiridamolul se administrează în doză de 400 mg i.v./zi, asociat cu aspirina (2—4 g/zi, în funcţie de vîrstă) şi cu hemisuccinat de hidrocortizon (pînă la 1 g/zi i.v.).

Sub acest tratament, numărul trombocitelor crește în cîteva zile; ureea scade iar semnele neurologice retrocedează foarte lent; din acest moment, dozele pot fi reduse iar administrarea i.v. va fi înlocuită cu cea orală.

Se reușește astfel să se transforme prognosticul foarte grav al sindromului Moschowitz, într-unul bun.

Bibliografie

1. MOSCHOWITZ E. — *Arch. Int. Med. (Chicago)*, 1925, 36, 89.
2. MAC WHINNEY B. JR. — *Blood*, 1962, 19, 181.
3. DIMITRIU CH. C. — Bolile colagenului, ed. a II-a, Ed. medicală, București, 1968, p. 217.
4. SILVERSTEIN A. — *Arch. Neurol.*, 1968, 4, 358.
5. FAGUET G. B., KING M. B. — *Amer. J. Med. Sci.*, 1974, 268, 113.
6. ROBERT A., CORBERAND J., VOIGT J., RÉGNIER C. — *Pédiatrie (Paris)*, 1975, 30, 6, 621.
7. PALL H., HELLINGER K., KLEINBERGER G. — *Wien. Klin. Wschr.*, 1975, 87, 364.
8. FUCHS W. R., GEORGE J. N., DOTIN L. N., SEARS D. A. — *J. Amer. Med. Ass.*, 1976, 235, 2 126.
9. GORIN C. N., FRAITAG B., FELDMAN A., VALLOT TH., COUTURIER Y. J., NAJMAN A., DUHAMEL G. — *Nouv. Presse méd.*, 1977, 6, 42, 3 959.

Naegeli

În anul 1927 O. Naegeli descrie o nouă varietate de dermatoză pigmentară, asociată constant cu hipofuncția glandelor sudoripare și uneori cu numeroase anomalii somatice. Cunoscut adesea sub denumirea de *„sindrom Naegeli“* apare însă, în unele publicații, și sub alte denumiri: *„sindrom Naegeli-Bloch-Jadassohn“*, *„sindrom Franceschetti-Jadassohn“*, *„dermatoză pigmentară reticulară“*, *„incontinentia pigmenti tip Naegeli“*.

Simptomatologie. Primele manifestări clinice apar la sugar sau la copilul mic (vîrstele la care de altfel se întîlnește mai frecvent acest sindrom) și constau în:

— *pigmentație cutanată reticulară*, pigmentul melanic din hipoderm fiind dispus în formă de rețea de culoare brună, repartizată simetric și bilateral pe gît, torace, abdomen și extremități; pigmentația se atenuează foarte lent prin pălire; uneori dispare complet;

— *hiposudorație*, determinată de hipofuncția glandelor sudoripare și prurit

Manifestări clinice asociate inconstant:

— keratoză palmoplantară;

— intîrziere în dezvoltarea ponderostaturală; de obicei, dezvoltarea staturală rămîne în urma dezvoltării ponderale deși este și ea intîrziată;

— anomalii dentare: anodonție; dinți cu forme anormale; apariția unor pete pe smalțul dentar;

— anomalii oculare: strabism; nistagmus; cataractă congenitală; hiperplazie fibroasă retrolentală; atrofia nervului optic.

Sindromul Naegeli este asemănător cu sindromul Bloch-Sulzberger cu deosebirea că pigmentația, în primul caz, are aspect de rețea, pe cînd în cel de al doilea, aspect de stropi izolați sau grupați; în plus, sindromul Bloch-Sulzberger este însoțit de mult mai numeroase leziuni malformative ale diverselor aparate și organe.

Ceea ce le mai deosebește este incidența sindromului Naegeli în egală măsură, atît la fete cît și la băieți, în timp ce sindromul Bloch-Sulzberger apare cu predilecţie mare pentru sexul feminin.

Examenele de laborator nu indică modificări bioumorale semnificative.

Examenul anatomopatologic dovedeşte că în evoluţia sindromului nu există un stadiu inflamator prealabil, singura leziune histopatologică fiind dermatoza pigmentară. În stratul bazal al epidermului, melanocitele produc în exces pigment melanic, care nu este însă reţinut la acest nivel ci migrează în derm, aşa încît dermul apare astfel brăzdat de o reţea pigmentară.

Etiopatogenie. Etiologia nu este precizată. Unii autori consideră că sindromul ar putea fi datorat unei fetopatii de etiologie virotică (virus herpetic ; rubeolic). Mai mulţi autori admit astăzi originea ereditară a sindromului, precizînd chiar că transmiterea ereditară se face după modul autosomal dominant. Această ipoteză ar explica apariţia cazurilor de îmbolnăvire, de cele mai multe ori, la sugar şi la copilul mic. Ca mecanism patogenic se admite că este vorba de o migrare a melaninei din epiderm către derm, cu localizarea intracelulară a pigmentului. Migrarea pigmentului melanic în derm s-ar datora fie existenţei unei tulburări selective de permeabilitate a membranei bazale a epidermului fie hipersecreţiei de pigment de către melanocitele epidermului şi migrării lui în derm.

Evoluţia şi prognosticul sînt totdeauna benigne.

După vindecare rămîne doar o pigmentare discretă a tegumentelor ; uneori, vindecarea se face cu *„restitutio ad integrum“*.

Tratament. Nu există un tratament specific.

Razele ultraviolete reuşesc să atenueze în mare măsură pigmentaţia cutanată.

Bibliografie

1. NAEGELI O. — *Schweiz. med. Wschr.*, 1927, 57, 48.
2. FRANCESCHETTI A., JADASSOHN W. — *Dermatologica (Basel)*, 1954, 108, 1.
3. LEIBER B., OLBRICH G. — Die klinischen Syndrome, Band I, Ed. Urban şi Schwarzenberg, München — Berlin — Viena, 1966, p. 512.
4. LONGHIN S., ANTONESCU ŞT., POPESCU A. — Dermatologie, Ed. medicală, Bucureşti, 1971, p. 392.

Nicolau

Sindromul descris de dermatologul român Ştefan Gh. Nicolau în 1925, sub numele de **„*dermită livedoidă şi gangrenoasă*“**, este o consecinţă a pătrunderii accidentale într-o arteriolă, la nivelul locului de injectare, a unor substanţe medicamentoase (primul caz descris de autor a fost determinat de pătrunderea în arteriolă a unui preparat de bismut, administrat pe cale intramusculară, ca tratament antiluetic).

Simptomatologie. La scurt timp de la injectarea intramusculară apare brusc o durere violentă la locul injecţiei sau în regiunea imediat învecinată acesteia ; durerea iradiază, de cele mai multe ori, spre coapsa şi fesa de partea respectivă, producînd deseori impotenţă funcţională a membrului inferior.

Tegumentele devin în această zonă ischemice, cu o tentă lividă şi cu aspect marmorat (cu zone de culoare roşie violacee) uşor edemaţiate.

Ischemia cutanată este la început localizată, circumscrisă în jurul locului de injecţie, apoi difuză (ajungînd prin difuziune chiar perianogenital).

În zona fesieră respectivă se constată hipotermie, edem local iar uneori şi mici echimoze.

În cazurile mai severe apar local, în afara modificărilor de mai sus, şi flictene sau chiar plăci gangrenoase de mărime variată, în funcţie de importanţa arterei obstruate. Plăcile gangrenoase evoluează rapid spre necroza tegumentelor în zone mici, după care urmează eliminarea treptată a zonelor necrozate şi cicatrizarea consecutivă a acestora.

În afara tulburărilor locale pe care le prezintă în mod constant aceşti bolnavi, variabilă de la caz la caz fiind numai intensitatea lor, se mai intîlnesc şi manifestări de ordin general :

— paralizii şi pareze nervoase (de tipul mielitei transverse), cu tulburări de sensibilitate şi deficit motor;

— abolirea reflexelor osteotendinoase ale membrului respectiv şi tulburări vasomotorii importante loco-regionale ;

— diaree cu scaune lichide iar, în cazuri rare, scaune sanguinolente ;

— tulburări sfincteriene anale şi vezicale ;

— hematurie (excepţional de rar).

Se cunosc astăzi două forme clinice ale sindromului Nicolau :

1. dermita livedoidă şi gangrenoasă simplă ;

2. dermita livedoido-paralitică.

1. *În forma livedoidă şi gangrenoasă simplă* leziunile gangrenoase sînt localizate, centrate pe locul injecţiei. Imediat după injecţie, bolnavul acuză o durere vie, atroce, la locul injecţiei şi cu iradiere în jur iar tegumentele locale devin palide şi reci. La scurt timp se instalează impotenţă funcţională a membrului respectiv ; bolnavul este neliniştit, anxios, terorizat de durerea sa vie. După cîteva ore, zona afectată se tumefiază şi se colorează în roşu violaceu-cianotic, cu pete purpurice (aspectul livedoid sau marmorat al tegumentelor). După alte cîteva ore, pînă la 24 de ore, apar placarde roşii rubinii, cu contur neregulat dar cu tentă cianotică la periferia leziunii, după care apar flictene sau chiar necroze tegumentare, ce merg rapid la necroză în centru şi o zonă flictenulară serosanguinolentă la periferie. În următoarele zile se formează escare, care se elimină în 2—3 săptămîni ; ulceraţia subiacentă necesită alte 2—3 săptămîni pentru vindecarea completă.

2. *În forma livedoidă paralitică* (descrisă ulterior, în 1932, tot de către Nicolau) embolia medicamentoasă este vehiculată la distanţă de locul injecţiei, ajungînd adesea în vasele nutritive ale măduvei lombosacrate, determinînd apariţia de tulburări neuroparalitice.

Astfel, la simptomatologia primei forme clinice i se adaugă o serie de tulburări neurologice :

— paralizia nervului sciatic ;

— deficit motor al muşchilor anteriori ai coapsei ;

— paraplegie flască, însoţită de tulburări sfincteriene şi anestezie sau hipoestezie a membrelor ;

— amiotrofia musculaturii coapsei ;

— hiporeflexivitate osteotendinoasă.

Etiologie. Cauza apariţiei manifestărilor clinice care caracterizează acest sindrom este o greşeală de tehnică a injecţiilor intramusculare (deci un sindrom iatrogen). Se cunosc astăzi mai multe medicamente capabile să declanşeze, prin acelaşi mecanism, apariţia şi instalarea tulburărilor locale, mai mult sau mai puţin severe. Printre acestea sînt : preparatele de bismut, benzatin-penicilină (Moldamin ; Extencillin ;

Bicillin), penicilina uleioasă precum și preparatele de cloramfenicol și tetracicline injectabile. Se apreciază (Steigmann, citat de 4) că frecvența apariției accidentelor nealergice, între care se încadrează și acest tip de accident, este de aproximativ 3,9‰ din numărul bolnavilor tratați și 1 deces la 3 milioane doze de benzatin-penicilină administrate.

Mai recent, numărul medicamentelor incriminate în apariția sindromului Nicolau a crescut cu unul nou. În 1976, I. Căpușan și colab. comunică un caz de sindrom Nicolau la adult, după administrarea i.m. de Cetofenilbutazonă (Ketazon).

Patogenie. În general, se admite că manifestările clinice apărute în cadrul sindromului Nicolau sînt manifestări locale neurologice (în toate cazurile publicate lipsesc fenomene alergice, atît de tip imediat cît și tardiv), produse prin apariția unei embolii medicamentoase, capabile să determine tromboză arterială.

Apariția bruscă, legată strict de momentul injectării intramusculare a unor substanțe medicamentoase, atît a durerii violente (putînd merge pînă la sincopă), cît și a modificărilor obiective locale, sînt consecința ocluziei bruște a unei artere ori arteriole, printr-o embolie medicamentoasă, aceasta fiind determinată de greșeli tehnice în efectuarea injecțiilor intramusculare, mai ales atunci cînd substanța ce urmează a fi injectată este una din cele menționate.

La locul pătrunderii în arteră sau arteriolă și la mică distanță de acest loc, se organizează un trombus format prin aglomerarea dezordonată a cristalelor conținute în medicamentul respectiv.

În patogeneza sindromului Nicolau intervin două mecanisme distincte, dar care se asociază de cele mai multe ori :

— obliterarea embolică a unor artere sau arteriole, printr-un medicament uleios sau prin cristale medicamentoase ;

— endovascularita trombozantă și necrozantă, produsă prin iritația peretelui arterial de către substanța medicamentoasă adminstrată și care este caustică pentru endoteliul arterial.

Leziunile neurologice se explică prin difuzarea emboliei medicamentoase în vasele nutritive ale nervilor și lezarea lor, în mod secundar, prin spasmul arterial intens și persistent al arteriolelor sistemului nervos loco-regional.

Sindromul Nicolau apărut după adminstrare de Penicilină (mai frecvent la copil decît la adult) are o simptomatologie mai bogată decît cel din injecția de bismut, avînd în plus : leucocitoză marcată, tromboza arteriovenoasă a membrului inferior și tromboza renală (excepțional întîlnită).

Deși asemănător din unele puncte de vedere (etiologie, patogenie, clinică), sindromul Nicolau trebuie deosebit de sindromul Hoigné (vezi acest sindrom), care apare de asemenea după injectarea intramusculară a penicilinei depozit (benzatin-penicilina) și care este datorat tot unei embolii medicamentoase dar pătrunse, de astă dată, pe cale intravenoasă, prin vene mici, permițînd diseminarea cristalelor mari de penicilină în circulația pulmonară, probabil și în circulația cerebrală. Consecințele clinice ale acestor embolii sînt diferite de cele din cadrul sindromului Nicolau, ele fiind expresia clinică a unui accident dramatic, cu manifestări de ordin general (dispnee ; tahicardie ; tulburări psihice).

Evoluție. Ansamblul manifestărilor clinice exprimă tendința la localizare a răspunsului organismului față de factorul agresor și, din acest motiv, evoluția este favorabilă în marea majoritate a cazurilor.

Simptomatologia subiectivă dispare în aproximativ 7 zile iar leziunile cutanate se vindecă în 2—5 săptămîni, pe locul lor rămînînd doar cicatrice mici, de cele mai multe ori definitive. În mod excepţional s-au semnalat şi cazuri de evoluţie mortală.

Profilaxie. După descrierea primului caz clinic, de către Şt. Gh. Nicolau, cazurile publicate au devenit mai numeroase, pe măsură ce tratamentele intramusculare au devenit o practică curentă în asistenţa medicală iar numărul substanţelor medicamentoase administrate pe această cale a crescut considerabil.

Sindromul Nicolau a devenit deosebit de actual astăzi, cînd penicilina-depozit constituie un mijloc terapeutic eficace în patologia infecţioasă, cu deosebire la copil, cînd prescrierea sa este la îndemîna oricărui medic iar administrarea medicamentului este făcută de persoane, nu totdeauna cu competenţă profesională şi tehnicitate desăvîrşită.

Se impun o serie de măsuri pentru respectarea tehnicii corecte a injecţiilor intramusculare, capabile să preîntîmpine apariţia manifestărilor clinice din cadrul sindromului Nicolau şi anume:

— alegerea locului injecţiei, pe cît posibil fără arteriole importante ;

— schimbarea frecventă a locului de injectare ;

— obligaţia aspiraţiei de control înainte de momentul introducerii în masa musculară a medicamentului ;

— evitarea unor manevre brutale în timpul sau imediat după efectuarea injecţiei : presiune puternică în timpul injectării ; injectarea rapidă ; masajul local după injecţie ;

— reţinerea pacientului în observaţie timp de 15—30 minute după orice administrare intramusculară a medicamentelor incriminate în declanşarea acestui sindrom.

Dar în afara respectării tehnicii corecte a injecţiei intramusculare este necesar un efort susţinut din partea uzinelor de medicamente (mai ales de antibiotice) pentru modificarea tehnologiei, astfel încît să nu se pună în circulaţie decît medicamente ale căror cristale să nu depăşească 20 milimicroni (deoarece s-a constatat că acest accident apare mai ales după administrare de benzatin-penicilină, ale cărei cristale au dimensiuni variind, în funcţie de fabrica producătoare, între 40 şi 80 de milimicroni).

Tratament. În cazul în care apar primele simptome (de obicei prima manifestare clinică fiind durerea vie) se vor aplica pansamente umede locale (cu apă, soluţie de rivanol). Se va adminstra :

— Papaverină în doză de 0,0025 g/kilocorp/zi (s.c., i.m. sau chiar intravenos, foarte lent) în soluţie glucozată izotonică. Tot ca vasodilatatoare se pot administra şi complamin şi tolazolin, în perfuzie lentă, în soluţie glucozată.

— Procaină, 5—10 ml din soluţia 1% i.v. administrată lent, în infiltraţii lombare sau local (în toată zona perilezională), cîteva zile consecutiv.

— Vitamină PP, 60—100 mg, administrată fie i.m. fie i.v., foarte lent.

— Corticoterapie în doze mari, la început hemisuccinat de hidrocortizon i.v., apoi o altă formă de corticosteroid, fie pe cale parenterală fie orală.

— Analgetice asociate cu neuroplegice (Levomepromazina) sau cu antihistaminice de sinteză (fenotiazine).

— Dacă a apărut gangrena se vor face spălături locale cu soluţie de cloramină 1—2% sau rivanol 1—2% şi se vor aplica pomezi cu antibiotice.

Bibliografie

1. NICOLAU GH. ȘT. — *Ann. Mal. vénér.*, 1925, 20, 321.
2. KROWLES J. A. — *Amer. J. Dis. Child.*, 1966, 111, 552.
3. * * * — Editorial, *Viața med.*, 1971, 19, 866.
4. STIEHL P., WEINBACH G., SCHRÖTER K. — *Schweiz. med. Wschr.*, 1971, 101, 377.
5. CĂPUȘAN I. — *Dermato-venerologia (Buc.)*, 1974, 19, 5, 383.
6. COLȚOIU AL. — Sindroame de urgență în dermato-venerologie, Ed. medicală, București, 1976, p. 260.
7. CĂPUȘAN I., MOISE G. I., MAIER N.— *Dermato-venerologia (Buc.)*, 1976, 21, 3, 205.
8. FIOCCHI A., VITTADINI G. — *Minerva Ped.*, 1978, 30, 7, 591.

Nieden

În anul 1887 Nieden descrie un sindrom care asociază în mod constant cataracta congenitală cu multiple telangiectazii.

Simptomatologie. Sindromul, excepțional de rar întîlnit în practica medicală, debutează în copilărie, fiind de cele mai multe ori evident chiar la copilul de vîrstă foarte mică (sugar, chiar și nou-născut).

Cataracta congenitală, uni- sau bilaterală, cu apariție precoce, evoluează progresiv pentru ca mai tîrziu să ducă la instalarea unor tulburări ireversibile ale acuității vizuale.

Telangiectaziile sînt unice, de cele mai multe ori multiple și sînt localizate asimetric pe membre, torace, gît și rareori pe față. Apar sub forma unei rețele roșii-violacee ușor proeminente la suprafața tegumentelor.

Inconstant se mai pot asocia :

— anomalii cardiace : comunicare interatrială sau interventriculară ; persistență de canal arterial ; stenoza arterei pulmonare ;

— anomalii aortice : coarctație ; stenoză.

Etiopatogenia nu este cunoscută. Se presupune că ar fi vorba de o embriopatie produsă prin acțiunea unor diverși factori patogeni (chimici, medicamentoși, fizici, infecțioși) asupra embrionului în primele luni de dezvoltare intrauterină.

Tratament specific nu există.

Bibliografie

1. RAVAULT P. M. — Syndromes en ophtalmologie, Ed. Doin-Doren, Paris, 1970, p. 262.

Nonne — Milroy — Meige

În anul 1863 Virchow descrie, sub denumirea de *„edem limfatic asociat cu malformații diferite“*, sindromul studiat și completat ulterior de către Meige (1883), Nonne (1891) și Milroy (1892) denumit în mod curent *„sindrom Nonne-Milroy-Meige“*. Sindromul este caracterizat prin asocierea : edem trofic al membrelor + tulburări endocrine + malformații ale unor organe.

În literatura medicală, același tablou clinic apare sub numeroase sinonimii : *„sindrom Meige“*, *„sindrom Milroy-Meige“*, *„trofodermie cu edem limfatic Virchow“*, *„trofodermie ereditară cronică“*, *„hiper-*

trofie hipodermică pseudoedematoasă“, „elefantiazis congenital“, „edem limfatic ereditar idiopatic“, „trofoneuroză“, „pseudoelefantiazis neuroartritic“, „limfedem ereditar“, „limfedem genetic“, „limfedem primar“, „limfedem idiopatic“, „boala Lettesier“, „boala Allen“.

Simptomatologie :

Edem trofic al membrelor. Edemul este palid, ușor livid, dur și nedureros ; zonele afectate de edem au temperatură locală normală. Localizarea de predilecție a edemului trofic este la membrele inferioare și cu deosebire la glezne ; rar se localizează la membrele superioare și excepțional la plame și degete. Edemul este dureros, blonavul acuzînd parestezii, senzația de arsuri și uneori de presiune locală. Edemul se accentuează în ortostatism prelungit, la căldură, cu ciclul menstrual și regresează în repaus, în decubit.

După Kappert (citat de R. Bucur și colab.), evoluția edemului se face în 4 stadii :

I. edem latent cu apariție ocazională la suprasolicitări ;

II. edem permanent ce lasă godeu, reversibil parțial în cursul nopții sau la repaus ;

III. edem ireversibil dur, fără godeu, însoțit și de leziuni trofice cutanate ;

IV. elefantiazis însoțit de edeme mari, permanente, cu leziuni trofice cutanate intinse.

Tulburări endocrine :

— infantilism genital (hipogenitalism) ;

— adipozitate depusă la membrele inferioare, cu deosebire pe coapse, în formă de „pantaloni de călărie“.

Anomalii diverse :

— întîrzierea dezvoltării psihomotorii, de intensitate diferită (de la debilitate mintală pînă la oligofrenie); dezvoltarea motorie este moderat întîrziată (copilul stă pe picioare și merge destul de tîrziu) ;

— întîrzierea moderată a dezvoltării staturale ;

— hipotonie musculară generalizată ;

— anencefalie ;

— *pterigium colli ;*

— ptoză palpebrală ; strabism ; ambliopie ;

— acromicrie ;

— cifoză ; cifoscolioză ; *genu valgum ;* spina bifida ;

— cardiopatie congenitală diversă ;

— hidrocel ;

— în regiunile cu edem trofic apar deseori colecții purulente, prin infecții secundare.

În cazuri rare se constată asocierea sindromului Nonne-Milroy-Meige cu sindroamele Ullrich-Bonnevie, Klippel-Trénaunay (vezi aceste sindroame) și cu sindromul Samman-White (caracterizat prin îngălbenirea tuturor unghiilor).

Etiopatogenie. Se descriu două forme, în funcție de debut : forma precoce (caracteristică copilului) și forma tardivă (cu apariție la pubertate sau la adultul tînăr). De obicei, formele precoce sînt congenitale iar cele tardive au caracter ereditar și familial.

Se constată o incidență crescută (3/1) a sindromului la sexul feminin.

În cazurile familiale, transmiterea se face după modul autosomal dominant, cu penetranță incompletă (în familiile afectate existînd cel puțin cîte un caz în fiecare generație).

În unele cazuri s-a admis și cea de a doua modalitate de transmitere genetică, după modul recesiv, legat de sex (de cromozomul X).

Din punct de vedere patogenetic, sindromul Nonne-Milroy-Meige este un limfedem ereditar primar, precoce (trofoedem), cu apariţie de obicei de la naştere sau, mai rar, mai tîrziu şi se datorează unui obstacol mecanic în fluxul limfatic.

Numeroase ipoteze încearcă să explice existenţa acestui sindrom :

— originea angioneurotică a edemelor ;

— alterarea unui ipotetic centru „al troficităţii“ aflat undeva în măduva spinării ;

— anomalii organice ale vaselor limfatice superficiale ;

— defect de filtrare a limfei, cu pierderea ei prin peretele vasului limfatic ;

— consecinţa unei leziuni hipofizare, capabilă să determine perturbarea funcţiilor sale endocrine.

Examenele limfografice au pus în evidenţă numeroase anomalii ale vaselor limfatice ale membrelor inferioare şi uneori şi ale canalului toracic. Dintre acestea, în ordinea frecvenţei, s-au întîlnit :

— aplazia vaselor limfatice ;

— hipoplazia sau reducerea numerică a vaselor limfatice ;

— alterări ale lumenului vaselor limfatice ;

— absenţa valvulelor sau prezenţa de varicozităţi în aceste vase ;

— malformaţii ale canalului toracic, asociate cu chilotorax, chiloperitoneu, chisturi chiloase ale mediastinului.

Toate aceste constatări vin să susţină punctul de vedere după care anomaliile structurale ale sistemului limfatic sînt responsabile de întreaga simptomatologie clinică a sindromului.

Evoluţia şi prognosticul sînt în general bune.

De obicei, evoluţia este cronică şi progresivă, ducînd la elefantiazis sau la complicaţii severe infecţioase locale sau generale : erizipel, limfangite acute, dermite erizipeloide, fistule limfatice cu limforee, verucozităţi tegumentare, epidermofiţie interdigitală. Ulcerele cronice ale gambelor constituie una din cele mai frecvente complicaţii trofice pe care le prezintă bolnavii la cîţiva ani de evoluţie.

Tratament. Nu există tratament etiologic iar cel simptomatic urmăreşte să combată posibilele complicaţii infecţioase sau severele tulburări trofice locale. O serie de măsuri profilactice şi curative pot ameliora evoluţia bolii :

— combaterea excesului ponderal (dacă există) ;

— uşurarea drenajului limfatic prin masaje, înot, decubit dorsal cu picioarele mai sus decît corpul ;

— evitarea staţionării prelungite în ortostatism ;

— compresia locală a membrelor prin pansament compresiv, ciorap elastic ;

— se contraindică plaja, căldura locală şi consumul crescut de sare.

Se vor combate complicaţiile infecţioase, printr-o igienă locală riguroasă, în special interdigitală, loc de elecţie atît pentru infecţii fungice dar mai ales streptococice, cunoscut fiind tropismul crescut al acestora pentru sistemul limfatic ; se vor administra, după caz, antifungice local sau/şi general sau penicilină, timp îndelungat, pentru a se obţine o sterilizare eficientă.

O serie de medicamente se dovedesc utile pentru a combate tulburările trofice locale : corticosteroizi suprarenalieni, pantotenat de calciu, acid nicotinic, rutin etc.

Pentru copiii aflaţi la vîrsta şcolară se va avea în vedere o bună orientare profesională, către profesii în care să se evite factorii favorizanţi ai bolii.

Unele încercări de tratament chirurgical, constînd din secţionare circulară limfatică a membrului afectat sau prin excizia ţesutului limfatic în exces, au dat rezultate paleatorii.

Bibliografie

1. MEIGE H. — *Nouv. iconogr. Salpêtrière,* Paris, 1889, 12, 453.
2. PATZER H. — *Z. Kinderheilk.,* 1954, 75, 596.
3. LEIBER B., OLBRICH C. — Die klinischen Syndrome, Band I, Ed. Urban și Schwarzenberg, München-Berlin-Viena, 1966, p. 524.
4. ROXIN T., BUJOR H. — Practica limfografică în clinică, Ed. Academiei R.S.R., 1973.
5. BUCUR G., BUJOR H. — *Dermato-venerologia (Buc.),* 1977, 22, 3, 227.
6. ROBERTI L. P., BINI P., ZANNINO L., ROSSI E. — *Minerva Ped.,* 1978, 30, 10, 839.

Noonan

Pe baza studiului a 11 cazuri, A. Noonan împreună cu A. Ehmke descriu în anul 1962 un sindrom care se aseamănă dar și diferă mult de sindromul Turner și care se caracterizează prin asocierea unei cardiopatii congenitale cu numeroase și diverse dismorfii.

Simptomatologie .

Cardiopatia congenitală este malformația viscerală cea mai frecvent întîlnită (în 50—80% din cazuri), mai ales sub forma stenozei arterei pulmonare (singură sau asociată și cu alte anomalii cardiace, în 45% din cazuri) sau a comunicării interventriculare și, mult mai rar, ca stenoză infundibulară, atrezie tricuspidiană, persistență de canal arterial, comunicare interauriculară sau interventriculară, stenoză pulmonară infundibulară.

Din punct de vedere clinic, leziunea cardiacă cea mai frecvent întîlnită este stenoza valvulară pulmonară, manifestată prin prezența unui suflu sistolic de intensitate medie, la distanță de focarul de auscultație al arterei pulmonare, de obicei destul de jos perceput și propagat și prin diminuarea, pînă la dispariție, a zgomotului II în focarul de auscultație al pulmonarei.

Nanism moderat la fete și mai accentuat la băieți. Copiii sînt în medie cu 10% mai mici decît copiii normal dezvoltați la vîrsta respectivă. Întîrzierea osificării nucleilor de creștere este frecvent descrisă.

Dismorfii faciale și cervicale, conferind bolnavului un facies caracteristic, cu :

— anomalii oculare : ptoză palpebrală uni- sau bilaterală ; aspect antimongoloid al fantelor palpebrale ; hipertelorism ; exoftalmie moderată ; epicantus ; strabism ;

— frunte lată ; nas aplatizat ;

— anomalii de formă și poziție a urechilor : pavilion mic ; implantare joasă ;

— micrognatism cu malocluzie dentară ; maxilar superior alungit ;

— boltă palatină ogivală ; gură „de pește" ;

— anomalii de număr, formă și implantare dentară ; oligodonție ; microdonție ; frecvente carii ; dinți supranumerari, vicios implantați ;

— implantare joasă a părului în regiunea occipitală ;

— gît scurt, uneori (mai ales la băieți) chiar cu aspect de „gît palmat", prin asocierea cu *pterigium colli ;* aspectul de gît scurt este realizat fie prin diminuarea numărului vertebrelor cervicale, fie prin sinostoze vertebrale cervicodorsale, de tipul celor întîlnite constant în sindromul Klippel-Feil (vezi acest sindrom).

Anomalii toracice, întîlnite în 60—90% din cazuri, ce constau din :

— deformații toracice (ale sternului și coastelor) realizînd toracele „în carenă", „în platoșă" sau „pieptul escavat" ; ridicarea exagerată a unghiului Louis ;

— cifoză ; scolioză sau cifoscolioză ;

— mameloane îndepărtate (lateralizate).

Anomaliile extremităților, întîlnite în 50% din cazuri :

— *cubitus valgus* (important element de diagnostic la băieți, deoarece la fete există în mod fiziologic *cubitus valgus* moderat) ;

— sindactilie sau/și clinodactilie ;

— degete scurte, boante (în special degetul mic de la mînă) ;

— palmuri interdigitale ;

— limfedem congenital bilateral și simetric, localizat la dosul mîinilor și picioarelor, prezent de la naștere ;

— hipoplazia unghiilor, asociată uneori și cu modificări de formă (convexitate exagerată).

Anomalii asociate inconstant :

— hipertermie (rezistență la antitermice) ;

— hipoacuzie ;

— anomalii renale : hidronefroză ; agenezia bazinetului ;

— întîrzierea apreciabilă a osteogenezei ;

— hipotonie musculară generalizată sau localizată numai la unele grupe musculare ;

— hernie ombilicală ;

— hepatosplenomegalie ;

— anomalii tiroidiene : tiroidită tip Hashimoto (în 50% din cazuri) ;

— hipoparatiroidie ;

— anomalii cutanate : laxitate cutanată excesivă ; cheloide ; nevi cutanați unici sau multipli ; limfangiectazii.

Întîrzierea dezvoltării psihice, întîlnită în aproximativ 50% din cazuri, este de cele mai multe ori moderată (rareori deficitul psihic depășește 10%) ; în numeroase cazuri se limitează numai la existența unor dificultăți de școlarizare sau la existența unei timidități exagerate.

Anomalii genitale însoțite de întîrzierea pubertății, datorită hipogonadismului.

La fete :

— caractere sexuale secundare slab dezvoltate ;

— ușoară întîrziere a apariției menstrelor ;

— dezvoltarea organelor genitale ușor întîrziată (sau anormală) ; agenezie ovariană ; anomalii ale formațiunilor mülleriene ; agenezia uterului (cu toate acestea, sarcina este totuși posibilă în multe cazuri) ;

La băieți :

— organele genitale externe sînt aparent normal dezvoltate ; capacitatea de fertilitate este numai rareori compromisă ;

— biopsia testiculară indică alterări variate mergînd pînă la disgenezie testiculară germinală, responsabilă de sterilitatea cunoscută în unele cazuri ;

— criptorhidie uni- sau bilaterală, în 50% din cazuri ;

— caractere sexuale secundare slab dezvoltate.

Dermatoglifele sînt de multe ori anormale și se caracterizează prin prezența unui pliu palmar foarte mic sau a triradisului palmar axial cu localizare distală.

Examenele de laborator pun în evidență în multe cazuri tulburări de coagulare (al căror mecanism de producere este nelămurit încă).

În mod frecvent se constată creșterea eliminării urinare de gonadotrofine, precum și excreția crescută a 17-cetosteroizilor urinari.

Examenele radiologice cardiace pot evidenția, de multe ori, arcul mediu stîng crescut și pulsatil.

Radiografiile scheletului confirmă anomaliile clinice constatate : stern mic ; mandibulă mică ; anomalii vertebrale ; întîrzierea maturației osoase (vîrsta osoasă fiind mereu inferioară vîrstei cronologice) ; osteoporoză, mai evidentă la membre.

Electrocardiograma evidenţiază în mod constant modificări ale activităţii electrice a inimii :

— devierea la dreapta a axei electrice a inimii ;

— unda R, în derivaţia V_1, variază între 12 şi 21 mm.

Angiocardiografia evidenţiază, uneori, dilatarea trunchiului arterei pulmonare, după locul stenozei.

Echocardiografia, vectocardiografia şi cercetările hemodinamice confirmă în multe cazuri asocierea, la malformaţiile cardiace descrise mai sus, a unei miocardiopatii şi a unei hipertrofii septale asimetrice, cu predominanţă stîngă, rezultată dintr-un deficit de dezvoltare embriologică a inimii.

Etiopatogenie. Asemănarea relativă dintre sindroamele Noonan şi Turner a făcut ca mult timp etiopatogenia lor să se confunde ; mai mult, unele cazuri de sindrom Noonan erau diagnosticate drept sindrom Turner iar alte cazuri, etichetate drept sindrom Turner incomplet.

Ulterior, cercetarea genetică a cazurilor a reuşit să diferenţieze net cele două sindroame. În timp ce cariotipul este modificat (XO) în sindromul Turner, el este normal (46 XX sau 46 XY) în sindromul Noonan. În toate cazurile de sindrom Noonan studiate, sexul cromatinian şi cariotipul au fost în acord cu sexul fenotipic.

Sindromul Noonan poate apărea şi izolat dar recent s-a demonstrat şi caracterul net familial, în cele mai multe cazuri. Faptul că s-au găsit unele elemente clinice ale acestui sindrom la ascendenţii bolnavilor (fie stenoză valvulară pulmonară, fie dismorfie facială) pare să sugereze posibilitatea existenţei mai multor bolnavi în aceeaşi familie şi a transmiterii morfotipului de la mamă la copil. Modalitatea de transmitere a sindromului este încă mult discutată. Noţiunea de consanguinitate parentală întîlnită în unele cazuri sugerează existenţa eredităţii autosomal recesive. Pe de altă parte, descrierea unor cazuri, în care transmiterea bolii la copil s-a făcut de către tatăl bolnav, explică existenţa modalităţii autosomal dominante cu expresivitate variabilă şi nu legată de sex, cum s-a crezut mult timp.

Existenţa la părinţii bolnavului a unui fenotip „turnerian“ incomplet sugerează posibilitatea unei eredităţi multifactoriale sau că transmiterea bolii s-ar face de către două gene diferite, ce pot fi purtate de cromozomi diverşi.

Există o analogie fenotipică între sindroamele Noonan şi Turner ; aceasta s-ar explica prin existenţa anomaliilor de locusuri homologe ale cromozomilor X şi Y, deoarece nu s-au mai constatat şi alte anomalii cromozomale.

Sindromul Noonan, spre deosebire de sindromul Turner, este întîlnit în aceeaşi măsură, atît la copiii de sex masculin, cît şi la cei de sex feminin.

Evoluţia şi prognosticul sînt în general bune. Numai cardiopatia este cea care poate determina o evoluţie nefavorabilă în unele cazuri. Disgenezia gonadică este inconstant întîlnită; chiar atunci cînd există nu pare să influenţeze capacitatea viitoare de procreare.

Tratament. Nu există tratament eficient. Totuși, un tratament substitutiv horomonal poate favoriza maturaţia sexuală. Tratamentul chirurgical poate fi indicat pentru corectarea anomaliilor care deranjează cel mai mult bolnavul și care îi împiedică o activitate socială cvasinormală.

Dacă din punct de vedere curativ posibilităţile terapeutice sînt minime, *profilaxia* sindromului Noonan, prin sfatul genetic acordat familiei bolnavului poate fi deosebit de util, ţinînd cont de frecvenţa crescută în populaţia infantilă (1/2 500 naşteri).

Astfel, dacă părinţii unui copil bolnav nu prezintă modificări morfotipice de boală, apariţia bolii la copil se datorează unei mutaţii spontane recente ; riscul de apariţie la alţi descendenţi este minim. În schimb, dacă unul din părinţi are fenotip evocator pentru sindromul Noonan, riscul recurenţei pentru fiecare din viitorii descendenţi este de 50% iar riscul de transmitere a bolii la descendenţii copilului bolnav este de asemenea de 50%. În cunoştinţă de cauză, părinţii sînt singurii în măsură să decidă dacă vor mai avea sau nu copii.

Bibliografie

1. NOONAN A. J., EHMKE A. D. — *J. Pediat.*, 1963, 63, 468.
2. GUIBAUD P. — *Pédiatrie* (Lyon), 1969, 2, 220.
3. RIGGS W. Jr. — *Radiology*, 1970, 4, 135.
4. MOZZICONACCI P., ATTAL C., GORIN R., HAYEM F., COMBOURIEU M., SUIED B. — *Ann. Pédiat.*, 1970, 3, 320.
5. PHORNPHUTKUL C., ROSENTHAL A., NADAS A. S. — *Brit. Heart. J.*, 1973, 35, 99.
6. SOMMERSCHILD H. C., SOERLAND S. J. — *Z. Kinderchir. grenzgeb. Dtsch.*, 1974, 14, 4, 422.
7. HERZOG B., LOGAN R., KOOISTRA B. — *J. Pédiat.*, 1976, 88, 2, 270.
8. PERNOT C., HOEFFEL C. J., WORMS M. A., PERROT B. — *Pédiatrie (Lyon)*, 1978, 33, 4, 375.
9. GEORMĂNEANU M. — Patologie indusă prenatal, Ed. medicală, Bucureşti, 1978, p. 319.
10. VELLIEUX F., SAINT-JACQUES J., LOUBRY P., JOLY T., BOISSIÈRE H. — *Ann. Pédiat.*, 1978, 25, 2, 91.

Papillon Léage — Psaume

Sindromul descris în anul 1954 de către Papillon Léage şi J. Psaume este un ansamblu plurimalformativ, caracterizat prin asocierea constantă a anomaliilor faciale, orale şi digitale. Sindromul este cunoscut adesea şi sub alte denumiri : *„sindrom oro-facio-digital“*, *„displazia linguo-facială Grob“*, *„disostoză oro-digito-facială“*.

Simptomatologie

Anomalii ale cavităţii bucale :

— hipertrofia frenului bucolabil, determinînd uneori formarea unui sept medio-bucal ;

— hipoplazia vestibulului bucal ;

— limbă fixată (anchiloglosie) ; aspect plicaturat (scrotal) al limbii ; fren lingual multiplu, determinînd lobularea limbii ; uneori pe limbă se observă noduli duri ;

— anomalii ale palatului osos (divizat în mai multe porţiuni prin incizuri şi creste) sau membranos (una sau mai multe fisuri ovalare, de mărimi diferite) ;

— anomalii dentare : absenţa emailului dentar ; absenţa incisivilor superiori ; numeroase carii dentare.

Anomalii ale feţei :

— asimetria feţei şi aplatizarea ei;

— buze scurte şi striate de numeroase riduri, care apar de obicei în prelungirea frenului bucolabial ; despicătură labială „buză de iepure“ ;

— nas aplatizat, lărgit la bază, cu hipoplazia aripilor nazale ;

— hipertelorism sau numai pseudohipertelorism ;

— epicantus (numai rareori) ;

— lateropoziţia unghiului medial ocular *(distopia cantorum) ;*

— bose frontale proeminente ;

— hipoplazia mandibulei sau numai retrognatism ;

— erupție facială miliară.

Anomalii digitale :

— poli-, sin-, clino-, campto- sau brahidactilie, izolate sau asociate ;

— osteoporoză digitală generalizată.

Alte anomalii asociate inconstant :

— întîrzierea dezvoltării psihice, mergînd uneori pînă la o adevărată arierație mintală, întîlnită în circa 50% din cazuri ;

— distrofia părului : păr rar ; uscat ; friabil și pe alocuri cu plăji de alopecie ;

— poikilodermie (foarte rar) ;

— epilepsie (excepțional de rar) ;

— paralizie spastică, mai ales la memebrele inferioare.

Din punct de vedere clinic s-au descris în ultimul timp două tipuri între care există și unele asemănări, dar și deosebiri :

Tipul I — reprezentat de forma clinică descrisă de autorii al căror nume îl poartă sindromul, la care se mai adaugă ca noi completări ale simptomatologiei : absența incisivilor laterali ; hipoplazia ramurii mandibulare ; păr rar și subțire ; pielea prezintă leziuni granuloase sau/și papuloase ; leziuni scheletale microscopice (leziuni reticulare neregulate, în oasele lungi).

Tipul II — se aseamănă cu tipul I, prezentînd în plus hipoacuzie, leziuni osoase metafizare, hipoplazia corpului, absența (uneori) a incisivilor laterali, neavînd însă anomalii ale părului și tegumentelor.

Radiografia craniană evidențiază verticalizarea părții anterioare a bazei craniului, inclusiv lama ciuruită a sfenoidului.

Etiopatogenie. Etiologia nu este cunoscută. Sindromul are caracter ereditar, adesea și familial ; în cele mai multe cazuri (cele ce se încadrează în tipul I) se transmite după modul dominant, legat de sex, atingînd numai sexul feminin.

În cazurile sporadice (destul de rare), ereditatea este autosomal recesivă, afectînd atît băieții cît și fetele, dar cu letalitate foarte mare pentru sexul masculin ; în favoarea acestei constatări recente pledează cele cîteva cazuri cunoscute în literatură, la băieți, care au trăit numai cîteva luni. Cariotipul bolnavilor cercetați a fost în cele mai multe cazuri normal ; trisomia parțială, nesistematizată, întîlnită în cariotipul unor bolnavi, nu permite o concluzie genetică.

Sindromul apare atît la sugar cît și la copilul mai mare.

Mecanismul patogenic este incert. Recent, P. Simon și colab. (1978) precizează că s-a descris, în 4 cazuri, asocierea la simptomatologia clasică a sindromului și a bolii polichistice hepatorenale (descoperite în 3 cazuri la necropsie și într-un singur caz — cel al autorilor — *intra vitam)*. Aceste constatări permit lansarea ipotezei după care sindromul Papillon Léage-Psaume ar fi o morfodisplazie secundară mutației unei gene pleiotrope, deoarece sindromul polidisplazic interesează atît tegumentele oro-facio-digitale, cît și unele organe (ficat, rinichi), într-un stadiu incipient al dezvoltării embrionare.

Evoluția și prognosticul sînt în general bune. Prognosticul poate fi întunecat însă de apariția arierației mintale.

Tratament. Nu există un tratament etiologic.

Tratamentul chirurgical este indicat pentru a corecta unele anomalii : secționarea frenului lingual, hipertrofiat și corectarea palatoschizisului, pentru a înlătura tulburările funcționale pe care le produc.

Bibliografie

1. PAPILLON LÉAGE, PSAUME J. — *Rev. Stomat. (Paris)*, 1954, 55, 209.
2. PETRESCU COMAN V. — *Pediatria (Buc.)*, 1967, 2, 181.
3. MAILLARD E., BAILLEUL P. J., VANDERBUSSCHE F., DONNAZAN M., LEFEBRE R., FONTAINE G. — *Pédiatrie (Lyon)*, 1969, 5, 577.
4. MONNET P. — *Méd. infant.*, 1972, 3, 193.
5. TOWNES L., WOOD P., MACDONALD V. — *Amer. J. Dis. Child.*, 1976, 130, 5, 548.
6. MAXIMILIAN C., DUCA-MARINESCU D. — Sfaturi genetice, Ed. Scrisul Românesc, Craiova, 1977, p. 23.
7. SIMON P., TANQUEREL T., TOULET R., HOUITTE H., RAMEE P. M. — *Nouv. Presse méd.*, 1978, 7, 2, 122.

Parinaud

Sindromul neurooftalmologic descris în anul 1886 de către H. Parinaud, cunoscut şi sub denumirea de *„oftalmoplegie oculomotorie nucleară şi supranucleară bilaterală"*, *„paralizia mişcărilor de verticalitate oculară"*, *„paralizia verticalităţii Kyrieleis"*, şi de *„paralizie supranucleară cu paralizia verticalităţii şi a convergenţei"* este rar întîlnit în patologia adultului şi cu totul excepţional în patologia copilului.

Simptomatologie

Paralizia mişcărilor asociate, voluntare şi spontane, *pe verticală a privirii :* bolnavul este incapabil să ridice privirea peste linia orizontală dar poate urmări degetul examinatorului pînă la o anumită limită, în sus sau în jos.

Tulburări pupilare, manifestate prin absenţa (rigiditatea) reacţiei la lumină, adesea cu păstrarea mişcărilor de convergenţă. Uneori se asociază şi paralizia convergenţei, bolnavul neputînd îndeplini funcţia de convergenţă, deşi fiecare ochi, luat separat, îşi îndeplineşte în mod normal funcţia sa vizuală.

Ptoză palpebrală superioară, de obicei parţială şi totdeauna bilaterală, de tip „simpatic", cu fanta palpebrală îngustată şi pupile strîmtate.

Etiopatogenie. Sindromul Parinaud apare în cadrul proceselor infecţioase, tumorale sau hemoragice, ale regiunii anterioare a tuberculilor cvadrigemeni sau ale comisurii posterioare a creierului intermediar. De cele mai multe ori apare în cadrul tumorilor mezencefalice, epifizare (pinealoame) sau ale ventriculului al III-lea, în apropierea apeductului Sylvius.

Evoluţia şi prognosticul sînt determinate de natura factorului etiologic şi de leziunile de vecinătate (prin invadarea sau compresiunea formaţiunilor cu funcţii vitale). Uneori se instalează o hidrocefalie comunicantă.

Tratament. Sindromul Parinaud nu are un tratament specific. Tratamentul bolii de bază (dacă aceasta este posibil), în cadrul căreia apare acest sindrom, este singura măsură eficientă. Se va folosi antibioterapie masivă, asociată cu corticoterapie, pentru natura infecţioasă a unor cazuri ; extirpare chirurgicală sau röntgenterapie în cazurile de natură tumorală.

Bibliografie

1. PARINAUD H. — *Ann. oculist. Paris*, 1886, 95, 205.
2. WEBER G. — *Ophtalmologica (Basel)*, 1953, 125, 125.
3. PARAIPAN C., CIORAPCIU S. — Corelaţii între patologia oculară şi patologia generală, Ed. medicală, Bucureşti, 1965, p. 231.

Parsonage — Turner

În anul 1948 M. J. Parsonage împreună cu J. W. Turner descriu un sindrom caracterizat prin paralizie amiotrofiantă a umărului, prin compresie radiculară.

Sindromul este cunoscut și sub numeroase denumiri sinonime : *„amiotrofia nevralgică“, „paralizia nervului brahial“, „amiotrofia nevralgică a umărului“* și *„amiotrofia nevralgică a centurii scapulare“*.

Simptomatologie. Debutul bolii se situează totdeauna în copilărie sau la pubertate, brutal și este marcat printr-o durere violentă localizată adesea imprecis, în general indicîndu-se ca loc cu maximum de intensitate dureroasă, regiunea interscapulară sau unul din umeri.

Durerea este permanentă dar este accentuată la încercările de mobilizare a umărului afectat sau a altor teritorii musculare din imediata vecinătate ; maximum de intensitate dureroasă se percepe la nivelul musculaturii proximale a membrului superior afectat. Durerea atroce durează de la cîteva ore pînă la cîteva zile, fiind însoțită de un deficit motor moderat iar după repetări frecvente sau cînd durata perioadei dureroase este mare, apare și amiotrofia secundară a musculaturii centurii scapulare.

Tulburările motorii apar la nivelul rădăcinilor superioare ale plexului brahial, fără a avea tendință la sistematizarea netă radiculară sau tronculară.

Deși localizarea procesului dureros este unilaterală, sînt citate și cazuri de bilateralitate a suferinței.

Amiotrofia musculaturii proximale a membrului superior, la care se asociază uneori și cea a deltoidului și marelui pectoral, se instalează odată cu, sau rapid după apariția paraliziei.

Reflexele osteotendinoase la nivelul centurii scapulare sînt la început normale, apoi cu timpul diminuate, dar niciodată abolite.

Deseori apar și tulburări senzitive, în special la fața externă a umărului (în special la mușchiul deltoid).

Cu timpul apar modificări osteoarticulare care tulbură statica organismului : contracturi ; scolioze ; lordoze ; atrofii ale unor grupe musculare.

Examenul de laborator și de electromiografie nu indică modificări constante.

Examenul anatomopatologic, efectuat la un interval mare de timp de la debutul afecțiunii, arată o degenerescență a celulelor motorii din coarnele anterioare ale măduvei ; în rest examenul histologic este negativ.

Etiopatogenia nu este lămurită. Printre factorii cauzali incriminați în apariția acestei paralizii musculare izolate, manifestată clinic ca o compresie radiculară, sînt : procese infecțioase diverse, traumatisme, intervenții chirurgicale sau neurochirurgicale, iritația nervului suprascapular, paralizia nervului circonflex.

Recent s-a emis ipoteza după care sindromul Parsonage-Turner ar fi o nevrită brahială cu caracter ereditar și familial. Cazurile familiale raportate de către Taylor (1960) și mai recent de Warot (1973) sînt interesante prin aceea că într-una din familii s-a constatat paralizia amiotrofică scapulară, cu evoluție în puseuri și cu tendință de deplasare a procesului patologic și la membrele inferioare, la 7 membri ai acelei familii ; în cea de a doua familie s-au descris 14 cazuri, toate cu debut în copilărie.

Unii autori nu acordă autonomie proprie sindromului Parsonage-Turner dar nici nu îl pot include, fără dificultate, într-o entitate clinică distinctă.

Evoluţia şi prognosticul sînt bune. Simptomatologia clinică nu are tendinţă evolutivă progresivă ci, din contră, totdeauna amiotrofia şi paraliziile retrocedează după 5—6 luni de evoluţie ; vindecarea clinică definitivă survine în general după primul an de evoluţie. Rareori rămîn pareze sau amiotrofii definitive, care să tulbure statica vertebrală, tocmai într-o perioadă în care ţinuta corectă a copilului abia se formează.

În cazuri extrem de rare şi în special atunci cînd debutul bolii se situează la vîrsta adultă, evoluţia progresivă lentă poate duce, după mulţi ani de evoluţie, la imobilizarea la pat a bolnavilor.

Tratament. Nu există un tratament specific.

În timpul atacului acut se va combate durerea cu medicaţia analgetică uzuală şi se vor aplica măsuri electrofizioterapeutice pentru a preveni instalarea amiotrofiilor.

Bibliografie

1. PARSONAGE M. J., TURNER J. W., ALDREN M. — *Lancet,* 1948, 1, 973.
2. ZUNDEL W. S., TYLER F. H. — *New Engl. J. Med.,* 1965, 273, 537.
3. CASTAIGNE P. — *Ann. Méd. Int.,* 1975, 126, 5, 361.
4. RUSSU G. — Boli şi sindroame cu nume proprii, Ed. Junimea, Iaşi, 1976, vol. II, p. 378.
5. TURPIN C. J., DELPECH J. — *Ann. Pédiat.,* 1977, 24, 10, 687.

Passow

Sindromul descris în anul 1933 de către Passow reprezintă de fapt o precizare şi o sistematizare mai bună a anomaliilor asociate sub denumirea de „*status dysraphicus*“, descrise încă din anul 1926 de către Bremer. Sindromul Passow constă dintr-o asociere de multiple anomalii neurologice, osteoarticulare şi oculare.

Simptomatologie. Majoritatea anomaliilor apar de la naştere dar se evidenţiază mai tîrziu, motiv pentru care, de cele mai multe ori, diagnosticul se pune la copilul mai mare.

Anomalii neurologice, în ordinea frecvenţei, întîlnindu-se : paralizia perechilor a IV-a şi a VII-a de nervi cranieni ; hemiatrofie facială de tip Romberg ; siringomielie.

Anomalii osteoarticulare, interesînd coloana vertebrală (malformaţii de formă şi număr ale vertebrelor), toracele (coaste orizontalizate ; torace scurt şi gros) sau diferite discranii cu răsunet ocular (orbite adînci ; arcade frontale proeminente).

Anomalii oculare, manifestate fie sub forma heterocromiei iriene fie sub forma unui sindrom Claude Bernard-Horner.

Etiopatogenie. Nu se cunoaşte etiologia dar se crede că apariţia manifestărilor clinice care caracterizează sindromul Passow se datorează unei anomalii în închiderea tubului neural în perioada de dezvoltare embrionară.

Defectul de coalescenţă al formaţiunilor din zona rafeului median reprezintă o stare distrofică rară, datorită tulburării embriogenezei la nivelul corzii dorsale, determinînd în consecinţă anomalii ale organelor şi formaţiunilor din teritoriul dorsal median (măduva şi coloana vertebrală).

Ce anume determină tulburarea embriogenezei nu este precizat încă, dar se pare că ar fi vorba de o acțiune multifactorială (factori infecțioşi, toxici, mecanici, radiații ionizante, malalimentație).

Din punct de vedere etiopatogenetic şi mai puțin clinic se constată o asemănare între sindromul Passow şi sindroamele Klippel-Feil şi Arnold-Chiari (vezi aceste sindroame). Sindromul apare destul de rar şi se manifestă încă din perioada de sugar şi copil mic, pentru a deveni mai evident la copilul mare şi adult.

Tratament. Nu există o terapeutică specifică a sindromului apărut şi nici posibilități de profilaxie (totul evoluînd imprevizibil).

Bibliografie

1. PASSOW A. — *Arch. Augenheilk.*, 1933, 107, 1.

2. RAVAULT P. M. — Syndromes en ophtalmologie. Guide-Dictionnaire, Ed. Doin-Doren, Paris, 1970, p. 276.

3. DENYS E., VAN DEN BURGH R. — *Acta neurol. belg.*, 1971, 71, 6, 459.

4. BELINSCHI CL., NEMȚEANU E. — *Pediatria (Buc.)*, 1977, 26, 2, 171.

Patau — Smith

Sindromul descris în anul 1960 de către K. Patau şi W. D. Smith este cunoscut de atunci şi sub multe alte denumiri : *„sindrom D“*, *„sindrom trisomic 13—15“*, *„trisomie* D_1*—D“*, *„trisomie D 13—15“*, *trosomie D“*, *„sindrom Patau-Smith-Thermann“*. El reprezintă un sindrom plurimalformativ apărut consecutiv unor anomalii genetice, constînd din prezența a 7 cromozomi în loc de 6, în grupa 13—15 (D), prin alipirea la această grupă a unui cromozom suplimentar.

Dintre toate trisomiile autosomice, trisomia 13 este cea mai rară ; dacă trisomia 21 (sindromul Down) apare în proporție de 1 caz la 600 născuți vii iar trisomia 18 (sindromul Patau) 1 caz la 4 500 născuți vii, trisomia 13 (sindromul Patau-Smith) apare cu o frecvență variind de la autor la autor, între 1/7 000 şi 1/14 000 născuți vii ; înaltul procent de letalitate face ca la un moment dat, numărul bolnavilor diagnosticați să pară şi mai redus.

Simptomatologie. Nou-născuții la termen, şi dintre ei 1/3 fiind cu greutatea la naştere sub 2 500 g, prezintă numeroase anomalii, evidente chiar de la naştere.

Anomalii craniofaciale :

a) Anomalii ale prosencefalului :

— hipotelorism ;

— labiopalatoschizis ;

— aplazia orificiilor narinare ; nas turtit, mic ;

— oculare : ciclopie ; microftalmie uni- sau bilaterală ; opacitate corneană ; displazie retiniană ; formațiuni cartilaginoase intraoculare ; glaucom, cataractă congenitală ; cecitate prin leziuni oculare sau neurologice.

b) Anomalii faciale :

— microcefalie sau brahicefalie ;

— edem al feței, cu aspect de „facies grotesc“ ;

— *cutis laxa* la gît şi la față, cu pliuri cutanate periorbitare sau perimandibulare ;

— urechi jos implantate ; pavilion malformat ; deseori se asociază şi surditate bilaterală şi totală ;

— hemangiom plan al feței sau al regiunii parietale ;

— fontanele larg deschise ;

— zone de aplazii cutanate şi osoase ale vertexului ; aplazie osoasă difuză, în plăji lenticulare în regiunea etmoidului şi în oasele parietale ;

— microretrognatism ; gură mică.

Anomalii ale membrelor :

— la mîini : polidactilie (degetele supranumerare sînt implantate în regiunea cubitală a mîinii) ; police malsituat și neopozabil ; unghii hiperconvexe ; flexia permanentă a degetelor în palmă (după extensia forțată a degetelor, la eliberarea lor, revin la loc, însoțite de un zgomot sec, realizînd „degetele în resort") ;

— la picioare : polidactilie ; sindactilie ; picior „în piolet", varus echin sau valg.

Anomalii ale dermatoglifelor : pliu transvers uni- sau bilateral ; supraelevarea triradiusului axial „în t" ; numeroase arcuri și bucle radiale pulpare ; orizontalizarea crestelor palmare ; figuri tenariene ; arc transvers de la haluce la marginea externă a piciorului (această din urmă anomalie fiind, după unii autori caracteristică sindromului Patau-Smith) ; arc peronier „în S" și buclă tibială tenariană posterioară a plantei ; triradius plantar situat central.

Anomalii cardiace, prezente în 95% din cazuri, sînt unice sau asociate ; în ordinea frecvenței se constată :

— comunicare interventriculară (în aproximativ 75% din cazuri) ;

— comunicare interatrială ;

— persistența canalului arterial ;

— transpoziția marilor vase ;

— dextrocardie (în 20% din cazuri) ;

— stenoză orificială ; anomalii ale valvulelor aortice și bicuspide ;

— canal atrioventricular (foarte rar) ;

— fibroelastoză endocardică și fibroză miocardică (excepțional).

Anomalii ale organelor abdominale și ale peretelui abdominal :

— hernia drepților abdominali ;

— hernie ombilicală sau diafragmatică ;

— omfalocel (rar) ;

— diverticul Meckel ; diverticuloză colică ;

— implantare anormală a mezenterului ;

— malformație de formă și volum a colonului ;

— fibroză chistică de pancreas ;

— veziculă biliară obstruată sau foarte mare.

Anomalii renale : rinichi polichistic ; rinichi dublu ; hidronefroză ; ureter dublu ; polipi pseudotumorali vezicali ; megaureter ; hipoplazie renală ; rinichi cu lobulație fetală.

Anomalii genitale :

La băieți :

— criptorhidie (în 100% din cazuri) asociată cu hipoplazia testiculului și a celulelor Leydig ;

— penis mic, înfundat ;

— testicul imatur anatomic.

La fete :

— hipertrofie clitoridiană ;

— hipoplazie ovariană ; anomalii ale trompelor ;

— uter bicorn.

Anomalii osoase :

— unghiul acetabular coxofemural închis ;

— aplazia primei și a celei de a doua coaste ;

— anomalii ale corpurilor vertebrale cervicodorsale și lombare ; lombalizarea vertebrei a 12-a dorsală.

Tulburări neuropsihice, ce traduc leziuni histologice cerebrale :

— hipertonia sau uneori chiar hipotonia musculaturii membrelor inferioare ;

— agenezia corpului calos sau a lobilor olfactivi ;

— hipoplazie cerebrală ;

— arinencefalie.

Clinic, aceste anomalii morfologice centrale se traduc prin convulsii tonicoclonice repetate, în special la nou-născut, hipertonie (foarte rar chiar hipotonie) a musculaturii membrelor inferioare, debilitate mintală, surditate, cecitate, crize de apnee și cianoză.

Examenele de laborator pun în evidență modificări importante, unele din ele chiar caracteristice :

— prezența hemoglobinei fetale de tip Grover II și a hemoglobinei A_2 ;

— diminuarea activității anhidrazei carbonice eritrocitare ;

— trombocitopenie ;

— anomalii ale neutrofilelor (de segmentare, de morfologie nucleară ; aspect grosolan al cromatinei) ; o anomalie morfologică și anume prezența uneia sau a mai multor proeminențe nucleare în neutrofile și limfocite pare caracteristică sindromului Patau-Smith, dar cauza acestora a rămas neexplicată încă ; dar asemenea anomalii nu sînt patognomonice, ele putînd apărea și la indivizi normali (dar la o populație celulară redusă), în unele anemii megaloblastice, la bolnavii leucemici tratați cu antifolice sau la epilepticii tratați cu hidantoină.

Examenul anatomopatologic al SNC permite constatarea unor numeroase elemente patologice :

— arinencefalie cu hipo- sau agenezia lobilor olfactivi ;

— ventriculii laterali dilatați ;

— un defect de clivaj al prosencefalului, în care creierul are o conformație sferică, structurile anterioare sînt nediferențiate, separarea în emisfere este incompletă sau chiar absentă iar corpul calos este malformat ;

— arhitectura neuronilor este imatură iar fibrele cerebrale sînt doar parțial mielinizate ;

— vermisul cerebelos este absent sau malformat.

Etiopatogenie. Trisomia 13—15 (D) este o aberație cromozomală subletală (supraviețuire în medie sub 3 luni) afectînd în mod egal ambele sexe ; vîrsta înaintată a mamei se pare că joacă un rol important în apariția bolii la descendenți. Anomalia genetică a sindromului Patau-Smith constă din existența unui cromozom supranumerar (7 în loc de 6) la grupa 13—15 (D), ca modificare caracteristică a cariotipului. Rareori există și cazuri în care acestor anomalii li se asociază și trisomia 21 (G_1) (sindromul Down) sau trisomia 18 (sindromul Edwards).

În funcție de modalitățile în care se produce aberația genetică, se descriu astăzi 4 variante etiopatogenice :

1. Trisomia 13, regulată, liberă, întîlnită în 80% din cazuri ; cromozomul supranumerar provine de la grupa 13—15.

2. Trisomia 13 cu translocație ; numărul de cromozomi este normal iar anomalia existentă este structurală, calitativă.

3. Trisomia 13 cu mozaicism, rezultată din prezența a două clone celulare, dintre care una are 46 cromozomi iar cealaltă 47.

4. Trisomia 13 parțială, în care anomalia interesează numai o parte din cromozomul 13 (numai un fragment al acestuia).

Prin simptomatologia clinică, sindromul Patau-Smith se aseamănă mult cu sindromul Edwards, deosebirea constînd din numărul mai redus de anomalii, în exprimarea lor clinică mai puțin intensă și cu evoluție cronică în cazul acestui din urmă sindrom ; cu toate acestea, diagnosticul diferențial de certitudine îl stabilește numai cercetarea genetică, cariotipul în sindromul Edwards prezentînd trisomie 17—18.

Evoluția și prognosticul sînt rapid infauste. Evoluția subletală (cu supraviețuire maximă de 3 luni) este regula, moartea survenind prin complicații cardiorespiratorii, prin crize de apnee-cianoză sau prin convulsii ;

după această vîrstă decesul survine prin infecţii severe, favorizate de existenţa malformaţiilor cardiace, renale, digestive.

Tratament. Numeroasele şi variatele anomalii fac inoperant un tratament medico-chirurgical iar anomalia genetică nu poate fi corectată.

Bibliografie

1. PATAU K., SMITH D. W., THERMANN E., JNHORN S. L., WAGNER P. H. — *Lancet*, 1960, 1, 790.
2. THERMANN E., PATAU K., SMITH D. W., DEMARS I. R. — *Amer. J. Human. Genet.*, 1961, 13, 193.
3. SÉNÉCAL J., BOGNAIS T. M., LE MAREC B., ARDONIN M., FERRAND B., LEFRANC J. — *Ann. Pédiat.*, 1968, 44, 11, 739.
4. BURDEA M., RUSU I., HARMANSCHI A., NEGRESCU D., CREANGĂ V. — *Pediatria (Buc.)*, 1969, 1, 45.
5. MORAINE C., LANGIER J., GRENIER B., DESBUQUOIS G. — *Ann. Pédiat.*, 1972, 19, 2, 121.
6. FERRERO A. M., MARCO L., SATOLLI E., CONSOLE-AIRAGHI M., VALAGUSSO E. — *Minerva Ped.*, 1973, 25, 338.
7. WESTERMANN P., MERLO G., ROSSI V. M., PETRI C., TALARICO R. — *Minerva Ped.*, 1975, 27, 31, 1 750.
8. GEORMĂNEANU M. — Patologie indusă prenatal, Ed. medicală, Bucureşti, 1978, p. 312.

Pellizzi

Din cuprinzătorul *„sindrom adrenogenital“*, B. G. Pelizzi izolează în anul 1910 o formă clinică de pubertate precoce, cu macrogenitosomie, apărută cu predilecţie la copiii de sex feminin, datorată tumorilor glandelor suprarenale, ovariene sau epifizare, unor procese distructive cerebrale (hidrocefalie, tumori) sau inflamaţiilor severe meningoencefalitice. Sub numeroase alte denumiri sînt descrise în literatura medicală aceleaşi anomalii clinice: *„pubertate precoce centrală“*, *„sindrom epifizar“*, *„pubertate precoce de tip cerebral“*, *„sindrom pineal“*, *„sindrom plat cvadrigeminal“*, *„macrogenitosomie precoce“*.

Simptomatologie.

Pubertate precoce cu macrogenitosomie: dezvoltarea precoce a sînilor şi a organelor genitale externe; apariţia precoce a pilozităţii axilare şi pubiene; transformarea vocii.

Dezvoltarea ponderostaturală excesivă cu aspect armonic.

Atunci cînd sindromul Pellizzi se instalează consecutiv unei tumori epifizare, apar numeroase alte anomalii asociate pubertăţii precoce:

— paralizia muşchilor oculari, determinînd privirea fixă şi permanentă pe verticală şi imposibilitatea convergenţei oculare:

— hipoacuzie de origine centrală;

— ataxie cu tulburări cerebelovestibulare şi edem papilar;

— hipertensiune intracraniană cu dezvoltarea unei hidrocefalii interne.

În unele cazuri, se asociază şi alte manifestări clinice, care traduc perturbarea altor funcţii hipotalamice: poliurie; polidipsie.

Etiopatogenie. Sindromul Pellizzi apare ca o consecinţă clinică a numeroşi şi variaţi factori etiologici: tumori localizate în glandele suprarenale, epifiză, ovare, emisferele cerebrale (situate mai ales în planşeul ventriculului al III-lea), în cadrul unor procese distructive cerebrale cum ar fi leziunile postencefalitice sau postmeningitice şi, mai rar, în cadrul hidrocefaliilor interne, de cauză necunoscută.

Atît anomaliile oculare cît și cele otice sînt secundare compresiunii exercitate de formațiunile tumorale sau de hidrocefalie, asupra formațiunilor neuroendocrine din vecinătate. Incidența mare, cu predilecție pentru copiii de sex masculin, nu a fost explicată iar vechea ipoteză după care sindromul Pellizzi s-ar datora leziunilor hipofizare este infirmată astăzi.

Evoluția este dependentă direct de natura procesului patologic care determină apariția acestui sindrom. Prognosticul este în general rezervat.

Tratament. În funcție de cauza care determină apariția acestui sindrom și de stadiul de evoluție, tratamentul este individualizat, constînd în principal din röntgenterapie sau excizia chirurgicală a formațiunilor tumorale ; rezultatele sînt însă departe de a fi satisfăcătoare.

Bibliografie

1. PELLIZZI G. B. — *Riv. Ital. Neuropatol. Psichiat.*, 1910, 3, 193.
2. FANCONI G., WALLGREN A. (sub redacția) — Manual de Pediatrie, ed. a VII-a (traducere), Ed. medicală, București, 1965, p. 358.
3. LEIBER B., OLBRICH G. — Die klinischen Syndrome, Band I, Ed. Urban și Schwarzenberg, München-Berlin-Viena, 1966, p. 741.

Pendred

În anul 1896 V. Pendred descrie o formă clinică specială din cadrul cretinismului endemic, caracterizată prin asocierea constantă a gușii nodulare (uneori cu manifestări clinice de hipotiroidie) cu surditate congenitală.

Simptomatologie :

Surditate congenitală de „tip percepție", instalată de la naștere sau, mai rar, în prima copilărie. Intensitatea surdității variază de la ușoară hipoacuzie (descoperită numai la examenul audiometric) pînă la pierderea totală și bilaterală a auzului.

Surditatea se datorează pierderii conducției osoase sau aeriene, fără să existe leziuni ale urechii medii ; ea interesează mai mult sunetele joase decît pe cele înalte. În toate cazurile, funcția vestibulară este păstrată. La mulți copii, surditatea determină instalarea surdomutității.

Gușa nodulară întîlnită în 90% din cazuri este însoțită uneori de manifestări clinice de hipotiroidie ; se dezvoltă chiar de la vîrsta de sugar și copil mic și conferă bolnavului asemănare deplină cu „cretinismul endemic". Gușa nodulară, în circa 90% din cazuri, poate fi singurul simptom tiroidian ; de obicei este moderat crescută și poate regresa, pentru a reapare după un timp. Deși este congenitală, uneori este pusă în evidență abia în perioada de adolescență.

Gușa, difuză la debut, devine cu timpul nodulară (mai ales după vîrsta de 5 ani), putînd uneori simula neoplasmul tiroidian.

Manifestări de hipotiroidie, întîlnite numai în unele cazuri de gușă nodulară, prezente prin :

— întîrzierea creșterii și dezvoltării : copiii au aspect „dizarmonic" (sînt grași și de statură mică) ; craniul este mare ; fontanelele rămîn mult timp deschise ; nasul este lățit și turtit ; extremitățile rămîn în urmă cu creșterea față de trunchi (aspect de micromelie) ;

— aspect mixedematos al tegumentelor ; țesut celular subcutanat are consistență gelatinoasă; tegumentele sînt aspre, uscate și reci ; părul este rar, uscat și ușor friabil ;

— hipotonie musculară accentuată : mers tardiv și greoi ; hernii ombilicale ; abdomen voluminos ;

— macroglosie ;

— anomalii dentare : de formă, număr și implantare ;

— întîrziere în dezvoltarea psihomotorie : țipăt rar și stins (la sugar) ; vorbire tîrzie și greoaie ; uneori se constată chiar oligofrenie.

Cercetările de laborator îndreptate spre studiul funcției tiroidiene, cu ajutorul iodului radioactiv 125, arată o tulburare în hormonogeneză de tip I ; evidențiază totdeauna faptul că fixarea tiroidiană a iodului este în general crescută sau, mai rar, normală. Tulburarea hormonogenezei tiroidiene se datorește însă defectului de încorporare a iodului în proteinele tiroidiene (tireoglobulină), și nu retenției insuficiente a iodului în tiroidă.

Proba cu tiocianat sau cu perclorură de fier provoacă descărcarea bruscă a unei părți a iodului radioactiv anorganic conținut în glanda tiroidă. Această bruscă scădere a curbei de fixare a iodului radioactiv, evaluată la 15—80% într-o oră, traduce un defect de încorporare a iodului în proteinele tiroidiene, explicînd în parte cauza sindromului Pendred.

Anatomie patologică. La examenul histopatologic al urechii se constată atrofia organului Corti, determinată de aplazia vasculară și degenerescența celulelor din ganglionul spiral.

Glanda tiroidă prezintă modificări polimorfe, datorită coexistenței a 3 tipuri de leziuni anatomice :

1. zone de scleroză densă, cu vascularizație abundentă ;

2. zone cu structură trabeculară ; trabeculele sînt separate între ele prin țesut conjunctiv edemațiat, bogat vascularizat ;

3. zone cu structură veziculară ; veziculele sînt mici, sărace în coloid și înconjurate de celule conținînd numeroase vacuole.

În toate aceste zone, în celule se observă numeroase anomalii nucleare și diverse stadii de mitoze, simulînd de multe ori o degenerare malignă a glandei tiroide (aceasta este însă infirmată de evoluția ulterioară a leziunilor).

Etiopatogenie. Sindromul Pendred reprezintă o tulburare ereditară a hormonogenezei tiroidiene, caracterizată printr-o anomalie de sinteză hormonală tiroidiană de tip I (anomalii de încorporare și legare a iodului cu tirozina în molecula tireoglobulinei). Sinteza normală a hormonului tiroidian se pare că este împiedicată de existența unei tulburări de oxidare a iodurilor, drept consecință a unui defect congenital în sinteza peroxidazei. Apariția gușii nodulare este secundară și se datorează hipersecreției tireostimulinei hipofizare, printr-un mecanism de *feed-back.* Diminuarea concentrației de hormon circulant este datorată unui blocaj al sintezei tiroidiene, care antrenează sinteza crescută a tireostimulinei (TSH) hipofizare. Nu există însă nici o explicație plauzibilă a apariției surdității, alături de manifestările tiroidiene. Surditatea și gușa par să fie două manifestări ale unei gene pleiotropice, exprimată în stare homozigotă dar fără a se putea stabili cu exactitate perturbarea metabolică determinantă a surdității.

Sindromul Pendred este ereditar și se transmite după modul recesiv autosomal. Are caracter familial, dovedit prin existența mai multor cazuri în aceeași familie sau prin faptul că, din doi părinți bolnavi, rezultă copii cu aceleași anomalii ca și părinții ; afectează în mod egal ambele sexe. Cariotipul, în toate cazurile cercetate, a fost normal.

Incidenţa sindromului pare să fie destul de mare (circa 6% după Lindenov sau 2,3% după Hopkins şi Guilder) între bolnavii prezentînd surditate congenitală sau de 1 pînă la 5/100 000 din populaţia totală (Trotter).

Evoluţia şi prognosticul sînt rezervate. Instalarea surdităţii totale şi existenţa întîrzierii psihice a bolnavilor sînt factori de prognostic îndepărtat nefavorabil, deoarece aceşti bolnavi pot deveni greu adaptabili vieţii sociale.

Tratament. Deoarece pînă în prezent nu s-a stabilit cu certitudine anomalia metabolică responsabilă de surditate, nu există o terapie etiologică utilă în cazul bolnavilor cu acest sindrom. Suferinţa tiroidiană beneficiază de tratament opoterapic substitutiv, prin administrare de hormoni tiroidieni. Se recomandă astfel tiroidă sub formă de pulbere de glandă, în doză de 0,04 g/zi la sugar şi copilul mic, timp de 4—5 săptămîni. Deşi aceşti bolnavi răspund mai greu la tratamentul opoterapic, totuşi, după terminarea unei cure de tratament se constată ameliorarea sau, mai rar, chiar suprimarea guşii şi a manifestărilor clinice de hipotiroidie.

În cazurile cu guşă nodulară foarte mare s-a încercat tiroidectomia parţială ; rezultatele au fost însă nefavorabile, deoarece guşa recidivează destul de repede după operaţie.

Profilaxie. Medicul poate interveni prin sfatul genetic, informînd familia asupra caracterului ereditar cert al anomaliilor şi atrăgînd atenţia asupra posibilităţii apariţiei lor la descendenţi. În cunoştinţă de cauză, părinţii pot decide dacă să aibă sau nu copii.

Bibliografie

1. PENDRED V. — *Lancet*, 1896, 11, 532.
2. BAX G. M. — *Acta endocrinol.*, 1966, 53, 264.
3. DESBONNETS P., FARRIAUX P. J., FONTAINE G. — *Pédiatrie (Lyon)*, 1967, 1, 67.
4. BOUCHARD R., GUEDENEY J., MOZET PH., CASTAING M. — *Presse méd.*, 1968, 2, 88.
5. MILCU ŞT., MAXIMILIAN C., IONESCU B. — Endocrinopatiile genetice, Ed. Academiei R.S.R., Bucureşti, 1968, p. 61.
6. GEORMĂNEANU M., ROŞIANU S. — Patologia sugarului şi copilului mic, Ed. medicală, Bucureşti, 1975, p. 667.

Peutz — Touraine — Jeghers

În anul 1921 A. L. J. Peutz descrie un sindrom caracterizat *clinic* prin asocierea : lentiginoză periorificială + polipoză digestivă şi *genetic* prin caracterul net ereditar al acestora. Descrierea iniţială este completată ulterior de către Touraine (1945) şi de Jeghers (1949). Din alăturarea cercetărilor celor 3 autori, a rezultat sindromul cunoscut astăzi sub denumirea de *„sindrom Peutz-Touraine-Jeghers“* sau de *„sindrom Peutz“*, *„sindrom Peutz-Touraine“*, *„sindrom Peutz-Jeghers“*, *„sindrom Hutchinson-Weber-Peutz“*, *„polipoză intestinală cu pigmentaţie cutanată“*, *„lentiginoză periorificială“*, *„lentiginoză — polipoză digestivă“*, *„melanoplakie cu mici polipi intestinali“*, *„polipoză lentiginoasă Touraine“*.

Simptomatologie

Lentiginoza periorificială este caracterizată prin apariţia de pete brune-maronii, circumscrise, cu diametrul de cîţiva milimetri, pînă la 2—3 cm ; ele se datorează creşterii numărului de melanocite şi, implicit, a cantităţii de melanină din epiderm. De obicei aceste pete apar de la naştere sau în primele luni de viaţă şi numai excepţional la copilul mare şi la adult.

Localizările de predilecţie ale lentiginozei sînt : regiunile periorificiale (atît pe tegumente cît şi pe mucoase), degetele de la mîini şi de la picioare şi spaţiul popliteu.

La faţă, lentiginoza se manifestă prin pigmentaţia intensă a buzelor, nasului, mucoasei jugale şi a pometţilor (mai intens perioral) ; faţa pare cernută de o mulţime de pete melanice. Mai rar, ele se pot localiza pe conjunctiva palpebrală, pe gît, pe urechi, periombilical şi în regiunea anorectală. Excepţional, pigmentaţia poate interesa şi conjunctiva bulbară, irisul sau chiar fundul de ochi.

Pigmentaţia are, cu timpul, tendinţă spre decolorare sau chiar spre dispariţie completă la vîrsta pubertăţii.

Polipoza gastrică şi intestinală. Polipii sînt mici, cu contur regulat, rotunzi, netezi la suprafaţă, proeminenţi pe mucoasa tubului digestiv. Localizarea de predilecţie a polipilor, în ordinea frecvenţei, este : intestinul subţire (mai ales în regiunea ileonului), colonul, rectul, stomacul şi, în mod excepţional, la nivelul mucoasei nazofaringiene, vezicale, în bazinet şi bronhii. R. Sommerhaug şi T. Mason (1970) susţin, pe baza unor observaţii personale, că în mod frecevent, polipozei gastrointestinale i se asociază polipoza ureterală.

Localizarea preferenţială la mucoasa intestinului subţire constituie un factor favorizant de invaginaţie intestinală sau al altor complicaţii chirurgicale. Polipii au tendinţă la necroză, determinînd în acest fel hemoragii lente şi oculte, responsabile de anemie severă, de tip hipocrom. Hemoragiile mari se manifestă clinic prin dureri abdominale acute, melenă şi anemie posthemoragică acută.

Diagnosticul polipozei gastrointestinale este dificil de pus prin mijloace semiologice ; singurele metode capabile de diagnostic sînt : radiografia gastrointestinală cu substanţă de contrast, irigoscopia, rectoscopia. Uneori însă, diagnosticul este pus ocazional, în cursul intervenţiilor chirurgicale pentru „abdomen acut“ sau pentru o hemoragie intestinală.

Inconstant se pot asocia şi numeroase alte anomalii :

— degete în „baghetă de toboşar“ ;

— cifoză ; scolioză ;

— lipsa congenitală a valvulelor cardiace ;

— fibroadenom mamar ;

— adenomatoză ovariană, tiroidiană, suprarenaliană sau bronşică ;

— osteom al maxilarului superior.

Diagnosticul se stabileşte numai printr-un examen sistematic radiologic al tubului digestiv, pentru a se depista polipii, şi prin endoscopie (gastrică, rectosigmoidiană sau a colonului).

Examenul anatomopatologic evidenţiază prezenţa polipilor la unele segmente ale tubului digestiv, ale aparatului renal, nazofaringelui şi bronhiilor ; uneori se constată coexistenţa polipilor în mai multe din aceste zone.

Polipii sînt de obicei de dimensiuni reduse cu contur regulat. Ei sînt sesili sau pediculaţi (cu bază de implantare fie largă fie îngustă). Uneori, de un singur pedicul se leagă o colonie întreagă de polipi mici. În mucoasa tubului digestiv apar infiltrate limfoide difuze şi retenţie de mucus intracelular. Cercetarea histologică a pus în evidenţă prezenţa de pigment melanic în polipi.

După cercetări recente, polipii intestinali sînt hamartoame (proliferare de tip tumoral a unor elemente histologice de origine diferită, dezvoltată pe fondul unei malformaţii preexistente) ; riscul de malignizare al hamartoamelor este destul de restrîns (după Loygwe — 1978 — ar fi de numai 3%).

Etiopatogenia nu este pe deplin lămurită.

Sindromul Peutz-Touraine-Jeghers are caracter familial şi ereditar ; se transmite după modul autosomal dominant şi este datorat, probabil, mutaţiei unei gene (unice) pleiotrope, manifestat variabil de la o familie la alta şi chiar în interiorul aceleiaşi familii, de la un individ la altul, cu tropism ecto- şi endodermic. Penetranţa sa variabilă explică fie numai lentiginoza fie numai polipoza izolată. În numeroase cazuri (apreciate chiar la 50% din numărul total) caracterul familial net a fost dovedit prin existenţa anomaliilor la două şi chiar la trei generaţii din aceeaşi familie. Au fost descrise şi cazuri în care nu s-a putut demonstra caracterul ereditar.

Originea tulburării pigmentare ar putea sta într-o alterare enzimatică, ce perturbă reacţiile complexe, care încep de la tiroxină, pentru a ajunge la melanină.

Recent s-a demonstrat (Leuchtenberger şi colab.) prezenţa la nivelul polipilor colonului a incluziunilor citoplasmatice, conţinînd acid dezoxiribonucleic ; observaţia pledează pentru o eventuală etiologie virotică.

Sindromul este relativ rar întîlnit în practica medicală ; apare totuşi cu frecvenţă mai mare la copilul mic. Din anul descrierii şi pînă în anul 1975 s-au descris, atît la copil cît şi la adult, 200 de cazuri ; tehnicile moderne de investigaţie au permis diagnosticul chiar la vîrsta de sugar mic sau nou-născut (M. Morens, 1975).

Evoluţia şi prognosticul sînt rezervate, datorită apariţiei diverselor complicaţii. Dacă petele pigmentare apar în primii ani de viaţă (începînd chiar de la naştere), polipoza digestivă se manifestă mult mai tîrziu (de obicei între 5 şi 30 de ani).

Polipoza poate rămîne mută ani de zile, dar, de cele mai multe ori, se evidenţiază prin accidente dramatice (adevărate drame abdominale): hemoragii digestive mari, invaginaţie intestinală lentă (tranzitorie sau ireductibilă) şi ocluzie intestinală.

Posibilitatea malignizării polipilor şi transformării lor în adenocarcinoame este mult discutată. Unii autori susţin însă cu tărie că aceasta nu este posibilă ; sindromul Peutz-Touraine nu este, după aceşti autori, nici chiar o stare precanceroasă. Alţii consideră însă că degenerarea malignă a polipilor, mai mult a celor localizaţi la colon decît în intestin, este posibilă, în procente variabile de la autor la autor, cu limite foarte largi, între 3 şi 24%.

Datorită repetatelor hemoragii gastrointestinale, legate de necroza polipilor, apar cu timpul şi alte complicaţii de gravitate mai mică : anemia şi caşexia.

Tratament. Nu există un tratament etiologic.

Intervenţia chirurgicală pentru exereza polipilor este indicată numai rareori, deoarece :

— de obicei polipii nu sînt unici ci multipli ; excizia lor ar necesita exereza unei porţiuni mari din intestin (uneori chiar tot jejunul) ;

— cu timpul, după excizia polipilor, pe mucoasa regiunii respective apar noi polipi.

De aceea, indicaţia operatorie se stabileşte cu prudenţă şi de regulă numai în cazuri cu polipi izolaţi, localizaţi mai ales în mucoasa gastrică ; în aceste cazuri rezultatele sînt bune.

Dar deoarece există riscul malignizării polipilor în proporţie de 3%, după J. M. Loygwe (1978) şi 24% după I. Arnăutu şi colab. (1973), chiar şi în polipoza multiplă se fac fie enterectomia segmentară seriată, fie enterectomii multiple, cu exereza polipilor.

Intervenţia chirurgicală este însă absolut necesară şi precoce, în cazul apariţiei complicaţiilor grave mecanice (ocluzie intestinală, invaginaţie intestinală) sau în hemoragii mari, rezistente la tratamentul medicamentos.

Bibliografie

1. PEUTZ J. L. A. — *Ned. mschr. geneesk.*, 1921, 10, 134.
2. CONSTANTINESCU C., PETRESCU COMAN V. — *Pediatria (Buc.)*, 1966, 4, 337.
3. RUFFO A. AZZENA G. — *Minerva Med.*, 1967, 58, 4 689.
4. SOMMERHAUG R., MASON T. — *J. Amer. med. Ass.*, 1970, 1, 120.
5. CHAPPUIS P. J., MOREAU P., DAUDET M., CROUZET M. — *Pédiatrie (Lyon)*, 1971, 6, 655.
6. ARNĂUTU I., HURDUC N., RĂILEANU R., BĂLAN R., CARAMARCU E., VASILE V. — *Rev. Med. Chir. Iaşi*, 1973, 3, 591.
7. MORENS M.. GARVEY P. — *Amer. J. Dis. Child.*, 1975, 129, 8, 973.
8. PIUSSAN CH., RISBOURG B., LAUREAU E., REGNET C., VAN PAPERINGHE M. — *Méd. infant.*, 1977, 84, 3, 315.
9. LOYGWE J. M. — *Bordeaux Méd.*, 1978, 11, 5, 355.
10. McALLISTER A. J., RICHARDS F.K. — *Amer. J. Hum. Genet.*, 1978, 134, 717.

Pickwick

În anul 1956 Burwell individualizează şi descrie sub denumirea de *„sindrom Pickwick“* (nume împrumutat de la personajul lui Dickens), un sindrom caracterizat prin : obezitate marcată, somnolenţă, secuse musculare, cianoză, respiraţie periodică, poliglobulie secundară, hipertrofie ventriculară dreaptă şi insuficienţă de cord drept.

Descrierea iniţială dar incompletă a sindromului aparţine lui J. Elliot (1781) ; W. Wadd (1871) iar apoi Kerr şi Lagen (1936) aduc unele completări. Deşi în cele mai multe publicaţii, sindromul apare sub denumirea de *„sindrom Pickwick“*, este cunoscut şi sub alte sinonimii : *„sindrom Pickwikian“*, *„sindrom Joe“*, *„sindromul cardiopulmonar al obezilor“*, *„sindromul obezitate-hipoventilaţie“*, *„insuficienţa cardiorespiratorie a obezilor“* şi *„periodicitatea hipnică respiratorie“*.

Simptomatologie. Sindromul este întîlnit destul de frecvent în patologia adultului dar au fost descrise cîteva cazuri şi la copil.

Manifestările clinice prezentate de bolnav sînt :

Obezitate excesivă, grăsimea fiind depusă predominant pe abdomen şi pe trunchi.

Somnolenţă permanentă. Somnul îl prinde pe bolnav în orice poziţie sau situaţie în care se află dar acesta poate fi trezit cu uşurinţă. Timpul de somn depăşeşte 10—12 ore din cele 24 de ore ; fazele de somn superficial sînt foarte numeroase iar trezirile nocturne sînt frecvente şi prelungite. Bolnavii adorm uşor, atît ziua cît şi noaptea, chiar în împrejurări nefavorabile (în timpul unei conversaţii ; în maşină ; în picioare).

Somnul acestor bolnavi diferă de cel fiziologic prin aceea că survine în accese ; între accese bolnavii prezintă o stare de luciditate perfectă.

Accesele de somn diurn devin mai frecvente, pe măsură ce obezitatea progresează. Somnul nocturn este perturbat fiind întrerupt de treziri repetate și de un comportament somnambulic fragmentar. În timpul somnului nocturn, bolnavul emite nenumărate și intense zgomote respiratorii (sforăituri). Efortul intelectual determină diminuarea sau dispariția, pentru un moment, a somnolenței.

Manifestări respiratorii. Accesele de somn sînt însoțite în mod constant de modificări caracteristice ale sistemului respirator. Respirația devine mai puțin amplă, urmată apoi de o perioadă de apnee de durată variabilă (în medie durează între 20 și 40 de secunde).

Apneea nu reprezintă oprirea completă a respirației și nu este datorată obstrucției mecanice a căilor aeriene ci este numai consecința suprimării, aproape complete, a mișcărilor diafragmatice. Mușchii auxiliari ai respirației mențin un ritm respirator acceptabil dar insuficient pentru a determina pătrunderea satisfăcătoare a aerului în căile respiratorii.

Prima inspirație după perioada de apnee este foarte zgomotoasă ; ea se datorează primei mișcări ample a diafragmului și corespunde perioadei de trezire sau de superficializare a somnului (gradul hipoxiei atinse în timpul apneei determină reacția de trezire). Hipoxia determină apariția cianozei, la început periorală, iar cu timpul generalizată.

Tulburările funcției respiratorii sînt accentuate și de hipertrofia întregului țesut limfoid al lojilor amigdaliene și de la baza limbii, ceea ce determină, mai ales la copil, îngustarea importantă a istmului faringian.

Alte manifestări clinice asociate inconstant :

— insuficiență ventriculară dreaptă, cu cianoză, hipercapnie, hipoxie și poliglobulie (în forma avansată a bolii, în special la adulți) ;

— edeme generalizate mai evidente la membrele inferioare ;

— profil psihologic particular ; bolnavul este jovial, „cumsecade“, maleabil, binevoitor și ascultător (foarte receptiv la sfaturile medicale);

— mioclonii (secuse sau tremurături) localizate la anumite grupe musculare (mai ales ale extremităților) cu precădere în faza de început a somnului ;

— micțiuni nocturne frecvente.

Se descriu două tipuri de sindrom Pickwick :

a) Tipul Burwell, în care se asociază obezitatea cu hipersomnolența și hipoventilația alveolară primară.

b) Tipul Joe (de la numele eroului lui Dickens), care diferă de primul prin absența hipoventilației și a consecințelor ei (care, dacă sînt posibile, apar foarte tîrziu).

Deși în cele mai multe cazuri, obezitatea este prezentă de la început (de altfel constituind unul din semnele cardinale ale sindromului), s-au descris cazuri în care hipersomnia și hipoventilația preced cu mulți ani obezitatea.

Examenele de laborator evidențiază :

— hipoxemie și hipercapnie, datorate hipoventilației alveolare ;

— diminuarea volumului expirator de rezervă ;

— policitemie determinată de hipoxie.

Explorările funcționale respiratorii arată o respirație normală în stare de veghe și respirație periodică în somn. Periodicitatea respiratorie este complexă și se caracterizează prin apariția, la adormire, a unei perioade de apnee centrală, cu oprirea mișcărilor respiratorii pe perioade ce depășesc 10 secunde, după care urmează un șir de mișcări respiratorii ineficiente, în care schimburile gazoase nu se pot efectua. Urmează un efort respirator care provoacă brusc respiraţii eficiente, urmate de o perioadă de polipnee. Manifestarea hipnică respiratorie există dinainte ca hipercapnia să se instaleze şi se datorează apneei obstructive, legată de o hipotonie hipnică a maselor musculare ale orofarinxului.

Electroencefalograma, în stare de veghe şi de somn, arată dispariţia undelor alfa şi apariţia undelor teta, puţin ample şi difuze ; perturbările electroencefalografice sînt ritmate de respiraţia periodică.

Electrocardiograma evidenţiază bradicardie permanentă.

Electromiografia arată apariţia de mioclonii hipnice, mai frecvente la adormire.

Etiopatogenie. Apariţia sindromului Pickwick este legată, de cele mai multe ori, de obezitate ; apare şi regresează odată cu ea.

Starea de hipersomnolenţă se explică prin hipoxia sau hipercapnia secundară hipoventilaţiei alveolare permanente.

Deşi s-au emis multe teorii patogenice, două dintre ele reţin atenţia, reuşind să explice însă numai cîte o parte din simptomatologia clinică a sindromului.

1. După unii cercetători, factorul primordial îl constituie hipoventilaţia pulmonară primară care ar determina apariţia somnolenţei, secusele musculare, poliglobulia, anoxia şi, tardiv, insuficienţa cardiacă dreaptă.

Hipoventilaţia alveolară primară s-ar datora :

— unor factori mecanici (deficitul de contracţie a diafragmului şi creşterea rezistenţei toracice la mişcările respiratorii, datorită obezităţii) ;

— consumului excesiv de O_2 din partea musculaturii respiratorii ;

— disfuncţiei reglării centrului respiraţiei prin diminuarea sensibilităţii sale la hipercapnie.

Somnolenţa ar fi explicată prin aceea că somnul nocturn este perturbat de respiraţia periodică cu apnee obstructivă, determinată de hipotonia limbii ; din cauza oboselii din cursul nopţii, bolnavii dorm ziua.

Teoria nu explică apariţia obezităţii ci numai contribuţia ei la tulburările respiraţiei.

2. După alţi autori, factorul primordial ar fi afectarea anatomică şi/sau funcţională a SNC, cu interesarea concomitentă a centrilor de reglare a apetitului, a ritmului veghe-somn şi a ritmului respirator, toţi situaţi în diencefal. La aceasta s-ar mai adăuga şi hiposensibilitatea centrului respirator la CO_2.

Împreună, hipersomnia, respiraţia periodică nocturnă şi obezitatea determină hipoventilaţia alveolară şi accentuarea insuficienţei cordului drept.

Această teorie, deşi reuşeşte să răspundă la cele mai multe întrebări ale patogenezei, nu explică însă nimic în legătură cu factorii care ar determina tulburarea diencefalică, responsabilă de simptomatologia clinică a sindromului. În plus, nu explică de ce dispare sindromul Pickwick, în cazul în care bolnavul pierde considerabil în greutate.

O serie de factori favorizanţi şi agravanţi pot modifica evoluţia sindromului Pickwick :

— accentuarea hipersomnolenţei printr-o medicaţie hipnotică, anestezică, antihistaminică, administrată nejudicios (cauză iatrogenă) ;

— accentuarea obstrucţiei respiratorii superioare, prin infecţii rinofaringiene şi bronhoalveolare ;

— accentuarea creşterii ponderale (fie prin alimentaţie iraţională, fie prin retenţie hidrosalină).

Toţi aceşti factori pot favoriza sau agrava insuficienţa ventriculară dreaptă şi astfel grăbi sfîrşitul bolnavului.

Accesul de somn apare fie noaptea fie ziua, în momentul în care saturarea hemoglobinei cu oxigen este normală iar trezirea se face în momentul în care saturaţia în oxigen a hemoglobinei scade, în schimb creşte concentraţia CO_2 în sînge. Se pare că tulburarea mecanismului reglării schimburilor gazoase ţine atît de centrii respiratori (în cadrul obezităţii) cît şi de o componentă periferică.

După aţipire, sub efectul hipotoniei musculaturii planşeului bucal, limba cade înapoi şi provoacă o apnee obstructivă.

Hipoxia apărută în timpul apneei determină trezirea, prin intermediul activării chemoreceptorilor sinocarotidieni şi cardioaortici.

Totuşi, sindromul Pickwick nu apare la toţi obezii ci numai la cei care prezintă o perturbare latentă a reglării hipnice. Există însă şi cazuri în care sindromul se manifestă numai prin obezitate şi somnolenţă diurnă sau nocturnă exagerată, fără manifestări cardiorespiratorii. Explicaţia acestor cazuri ar sta în existenţa unei tulburări primitive a centrilor reglatori ai stării de veghe şi somn, din trunchiul cerebral, tulburare legată de obezitate prin mecanisme încă necunoscute.

Obezitatea determină, în prezenţa sau chiar în absenţa semnelor de insuficienţă cardiacă, modificarea întoarcerii venoase şi apariţia edemelor de tip hidrostatic.

Evoluţia şi prognosticul sînt în general bune. Sindromul poate fi reversibil dacă se reuşeşte reducerea gradului de obezitate a bolnavului. Scăderea ponderală restaurează condiţiile compatibile cu o viaţă socială normală ; somnolenţa persistă însă tot restul vieţii. Dacă bolnavul cîştigă din nou în greutate, manifestările clinice caracteristice sindromului reapar.

Tratament. Sindromul Pickwick nu necesită un tratament deosebit. Este suficient ca bolnavul să piardă din greutate (printr-un regim igieno-dietetic corespunzător sau medicamentos) pentru ca sindromul clinic să dispară.

Bibliografie

1. KERR W. J., LAGEN J. B. — *Ann. Intern. Med.*, 1936, 10, 6, 569.
2. BURWELL C. S., ROBIN E. D., WHALLEY R. D., BICKELMANN A. G. — *Amer. J. Med.*, 1956, 21, 5, 811.
3. DRACHMAN D., GUMNIT R. — *Arch. Neurol.*, 1962, 4, 471.
4. TERZIAN H. — *Rev. Neurol.*, 1966, 1, 184.
5. LUGARESI E., COCCAGNA G., CERONI-BERTI G. — *Rev. Neurol.*, 1967, 6, 678.
6. ROBERT M., PROBST H. — *Rev. Suisse Méd.*, 1970, 51, 1 767.
7. BULANDRA R., POPESCU D. B. — *Neurol. Psihiat. Neurochir.*, 1971, 16, 4, 331.
8. WEIN A. M. — *Klin. Mediţinsk. (Moscova)*, 1972, 50, 1, 55.
9. MANU P., MOGOŞ GH., SITCAI N. — *Viaţa med.*, 1975, 22, 4, 7.
10. GUILLEMIENAULT G., PERAITA R., SOUQUET M., DEMENT W. — *Science*, 1975, 190, 677.
11. SCHWARTZ A. — *Rev. Prat. (Paris)*, 1976, 26, 27, 1 913.

Plummer — Vinson

Descrierea iniţială a sindromului, făcută în anul 1912, aparţine lui S. H. Plummer. Ulterior, în 1919, Vinson completează descrierea prezentîndu-l în forma în care este cunoscut astăzi. Sindromul cunoscut şi sub numele de *„disfagie sideropenică"*, *„sindrom Peterson"*, *„sindrom Peterson-Kelly"*,

„sindrom Kelly“, „sindrom Peterson-Kelly - Plummer - Vinson - Sjögren“, „sindrom Waldenstöm-Kjelberg“, „sindrom sideropenic“ constă în asocierea anemiei hipocrome cu disfagia dureroasă, apărute mai ales la tinerele fete, rar la copilul mic și cu totul excepțional la sugar.

Simptomatologie.

— febră moderată (37,5°—38°) ;

— esofagită cu disfagie dureroasă intermitentă (evoluînd în puseuri), mergînd de la simpla senzație de corp străin („nod în gît“) pînă la dureri vii la deglutiție ;

— atrofia mucoasei, cu aspect de glosită Hunter ;

— senzație de uscăciune a gurii și mucoaselor ;

— modificări trofice ale unghiilor și dinților ;

— tulburări hiposecretorii ale tractului digestiv ;

— semne generale de anemie (palpitații ; amețeli ; cefalee ; astenie) ;

— blefaroconjunctivită, keratită și rareori hemeralopie.

Examenele de laborator evidențiază :

— anemie feriprivă, valorile hemoglobinei fiind considerabil scăzute ;

— hipoaciditate gastrică, mergînd chiar pînă la anaclorhidrie.

Etiopatogenie. Problema etiologiei nu este lămurită. Se atribuie un rol important în apariția manifestărilor clinice lipsei fierului, mai ales în perioadele în care necesitățile organismului sînt mai mari (această anomalie apare exclusiv la fete în perioada pubertară) ; se mai incriminează în etiologia acestui sindrom și hipovitaminoza B, dar această ipoteză nu se bazează pe argumente trainice, deoarece manifestările de hipovitaminoză B sînt mai degrabă secundare tulburărilor digestive, determinate de hiposecreția gastrică.

În sfîrșit, s-a mai emis o ipoteză îndrăzneață, care consideră sindromul Plummer-Vinson ca o stare precanceroasă ; evoluția clinică favorabilă a celor mai multe cazuri studiate, pe o perioadă îndelungată de timp, precum și răspunsul favorabil la administrarea de fier contrazic o asemenea ipoteză.

Anomaliile clinice sînt datorate atrofiei mucoasei bucale, faringiene, esofagiene și gastrice.

În patologia infantilă, sindromul Plummer-Vinson este întîlnit și în cadrul unor entități clinice bine studiate : boala Addison-Biermer ; boala Heim-Faber ; în tumori ale cavității bucale și ale căilor respiratorii superioare.

Evoluția și prognosticul sînt în general bune ; cu sau fără tratament, manifestările clinice dispar la vîrsta de 18—22 ani.

Tratament. Administrarea dozelor mari de fier are efect salutar, făcînd să dispară rapid toate manifestările clinice ; constituie totodată și proba terapeutică cu rol hotărîtor în diagnosticarea sindromului.

Terapia marțială orală este de preferat, dacă nu sînt contraindicații, fie sub formă de fier bivalent (sulfat feros, fumarat feros, gluconat feros, fier redus) sau trivalent (ferrum Haussmann) în doză de 150—250 mg fier elementar pe zi, repartizat în 3 prize, în timpul meselor.

Absorbția fierului este ușurată de prezența acidului ascorbic și acidului clorhidric, motiv pentru care acestea se vor asocia totdeauna tratamentului marțial.

Numai în cazuri excepționale (cînd nu poate fi folosită calea orală) se va recurge la administrarea parenterală (i.m. sau i.v.) de fier și/sau transfuzii de sînge total (existînd în această din urmă situație riscul hepatitei posttransfuzionale).

Bibliografie

1. PLUMMER H. S. — *J. Amer. med. Ass.*, 1912, 58, 2 013.
2. FEIGHIN M. (sub redacţia) — Lexicon de simptome şi sindroame (traducere), Ed. medicală, Bucureşti, 1967, p. 171.
3. DOUSSET H., PLARD C. — Vademecum encyclopédique du médecin praticien, ed. a VII-a, Ed. Maloine, Paris, 1970, 1 366.

Poland

Sindromul descris în anul 1841 de A. Poland reprezintă un ansamblu plurimalformativ congenital, interesînd toracele, umărul şi mîinile, cunoscut în literatura medicală şi sub denumirea de *„sindactilie Poland"*.

Simptomatologie.

Agenezia unilaterală a muşchiului mare pectoral, în care sînt afectate electiv fasciculele abdominal, sternocostal şi numai în mod excepţional şi fasciculul clavicular al muşchiului; deseori, fasciculul clavicular este chiar hipertrofiat.

În majoritatea cazurilor se asociază şi agenezia micului pectoral.

În regiunea toracică, paniculul adipos este slab dezvoltat iar glandele sudoripare sînt hipoplazice. Tegumentele sînt atrofiate iar glanda mamară şi mamelonul homolateral sînt absente.

Brahimezofalangie, ca o formă minoră de agenezie proximală. Degetele sînt scurte, mai ales pe seama falangelor intermediare, care sînt exagerat de scurte.

Sindactilia unilaterală, totdeauna proximală, interesînd două sau mai multe degete, realizînd o veritabilă „palmură", este constant întîlnită.

Frecvent se mai constată agenezia complexă metacarpiană, falangiană şi sinartroze, precum şi polidactilie sau, foarte rar, aplazia mîinii.

Anomalii scheletice :

— micromelie sau brahimelie, mai ales pe seama antebraţului, excesiv de scurt ;

— sinostoză radiocubitală, cu împiedicarea pronosupinaţiei membrului superior ;

— hipoplazia homolaterală a membrului superior, mai accentuată la rădăcina sa ;

— retracţia hemitoracelui ;

— aplazii ale coastelor şi ale cartilajelor lor ; în special coastele 3 şi 4 sînt foarte scurte, aşa încît nu ajung pînă la stern ; N. Mustaţă şi colab. (1976) comunică primul caz în care au constatat sinostoza coastelor şi sinuozitatea peroneului.

Alte anomalii asociate inconstant :

— mamelon supranumerar homolateral ;

— absenţa pilozităţii axilare homolaterale ;

— anomalii vertebrale (în special prezenţa de hemivertebre) ;

— hernie pulmonară ;

— dextrocardie ; coarctaţia aortei;

— hipoplazie sau aplazie renală, întîlnite destul de frecvent, ceea ce impune efectuarea urografiei în toate cazurile de sindrom Poland.

În ultimii ani (G. Loiodice şi colab. — 1977, Peterson şi colab. — 1977) s-au descris mai multe cazuri în care sindromul Poland s-a asociat cu leucemia limfoblastică acută sau mielocitară acută (probabil prin defect imunologic), cu sindroamele Klinefelter şi Down.

Etiopatogenie. Sindromul Poland reprezintă o anomalie foarte rară (în anul 1976 se cunoşteau 100 de cazuri publicate), mai frecvent la băieţi decît la fete (raport 5/1). Apariţia lui s-ar datora unei anomalii în dezvoltarea embriologică a mioamelor V—VIII, cauzată de intervenţia unor factori teratogeni neprecizaţi încă, în săptămîna a 7-a — a 8-a de dezvoltare embrionară. Anomalia s-ar transmite genetic, după unii autosomal dominant, după alţii autosomal recesiv. În unele cazuri s-au descris alterări cromozomale şi defecte imunologice, care ar favoriza asocierea unor boli neoplazice.

Din punct de vedere clinic şi etiopatogenic, sindromul Poland se aseamănă cu sindroamele Ullrich-Bonnevie şi Apert (vezi aceste sindroame). Sindromul Poland poate apărea uneori în cadrul sindromului Marfan, motiv pentru care unii autori au încercat să-l includă în acest sindrom; totuşi, majoritatea autorilor sînt pentru păstrarea separată a celor două entităţi clinice. Interesant de remarcat faptul că în familiile bolnavilor cu sindrom Poland s-au găsit cazuri de bolnavi cu sindrom Marfan (vezi acest sindrom).

Evoluţia şi prognosticul sînt în general bune. Prognosticul devine întunecat în cazul asocierii unor boli neoplazice dintre care cel mai frecvent se remarcă leucemiile.

Tratament. Nu există un tratament medical eficient.

Tratamentul chirurgical se practică :

— pentru corectarea brahisindactiliei, în jurul vîrstei de 2 ani ;

— pentru corectarea anomaliilor toracice legate de agenezia marelui pectoral, prin plastie musculară ; rezultatele sînt nesatisfăcătoare ;

— pentru înlăturarea tulburărilor de motricitate ale membrului superior (printr-un tract fibros toracobrahial).

Mai important decît tratamentul curativ este profilaxia sindromului, prin acordarea sfatului genetic familiilor în care a apărut un caz de boală.

Bibliografie

1. POLAND A. — *Guys Hosp. Rep.*, 1841, 6, 191.
2. ANGER G., STRUBE G. — *Schweiz. Med. Wschr.*, 1969, 14, 483.
3. FAZEKAŞ A., VIGVARY L. — *Orv. Hétil.*, 1971, 112, 1 277.
4. NAGY L., ACZEL K., CSUTAK I. — *Rev. Med. Tg. Mureş*, 1972, 2, 221.
5. GRISLAIN R. J., RIVEL M. J., CADUDAL L. J., MAINARD R. — *Ann. Pédiat.*, 1973, 20, 2, 149.
6. MUSTAŢĂ N., VICAŞ E., PETCU P. — *Viaţa med.*, 1976, 23, 6, 173.
7. PETERSON B., PARDO M., BOND C. — *J. Pédiat.*, 1977, 90, 5, 843.
8. LOIODICE G., ORSI R., RIA N. — *Minerva Ped.*, 1977, 29, 38, 2 331.

Potter

Sindromul a fost descris în anul 1946 de L. E. Potter şi este caracterizat prin asocierea ageneziei sau aplaziei renale bilaterale cu anomalii faciale, la care se mai pot asocia numeroase alte anomalii congenitale. Sindromul Potter este cunoscut şi sub alte denumiri : *„displazie renofacială"*, *„sindrom Potter cu agenezie renală"* sau *„sindrom renofacial Gross"*.

Simptomatologie.

Agenezie sau hipoplazie bilaterală renală sau a căilor urinare (megaureter ; agenezie vezicală).

Anomalii faciale, realizînd un facies caracteristic prin :

— nas turtit ;

— hipertelorism şi epicantus proeminent, conferind aspectul de „mongolism" ;

— șanț sub pleoapele inferioare ; fantă palpebrală neobișnuit de îngustă;

— micrognație ; palatoschizis ;

— urechi mari, moi, cu anomalii de formă și implantare foarte joasă.

Alte anomalii inconstant asociate :

— absența uterului sau/și vaginului ; absența testiculelor ;

— imperforație anală ;

— cloacă rectovezicală mare ; enurezis ;

— hipoplazie pulmonară bilaterală;

— comunicare interatrială sau interventriculară ;

— anomalii scheletice : agenezii sau dismorfism al vertebrelor ; absența apendicelui caudal ;

— mîini groase, în formă de „tavă“ ; picior plat ;

— hipotonie musculară generalizată ; hiporeflexie osteotendinoasă ;

— unghii foarte mari sau implantate mult mai jos decît în mod normal ;

— artrogripoză (excepțional) ; luxație congenitală de șold.

Etiopatogenie. Etiologia este neprecizată. Cei mai mulți autori consideră că anomalia inițială din cadrul sindromului Potter este lipsa lichidului amniotic la gravidă, cauzată de ruperea prematură a membranei amniotice (fapt constatat în aproximativ 50% din cazurile cercetate). În lipsa lichidului amniotic, în oligoamnios, fătul este comprimat direct de către uter și, în consecință, apar diverse anomalii faciale, renale, genitale, rectale și cardiace. Toate aceste anomalii apar simultan, deoarece atingerea mugurilor metanefronic și ureteral se face concomitent.

Alți autori consideră că o noxă teratogenă (toxică, dismetabolică, endocrină sau iradiațiile) acționează asupra embrionului în primele săptămîni de gestație. În sfîrșit, s-a atribuit un rol primordial în apariția sindromului Potter la copii, unor boli ale mamei (rujeolă, rubeolă, boala herpetică), în primele săptămîni de sarcină.

Sindromul Potter este întîlnit la sugarul de cîteva luni iar uneori chiar la nou-născut ; rareori devine evident la copii peste vîrsta de un an. Este mai frecvent la sugarii de sex masculin. Incidența este de 1 la 4 000 nou-născuți. Cei mai mulți copii mor la naștere.

Pînă în prezent nu a fost descris în mod sistematic nici un factor patologic genetic, așa încît pare probabil că toate anomaliile caracteristice acestui sindrom sînt datorate unei embriopatii de cauză necunoscută.

În rare cazuri, s-au găsit totuși anomalii în structura cromozomală, manifestate ca o trisomie D, cu prezența unui cromozom acrocentric, ca rezultat al unei translocații reciproce între doi cromozomi din grupa 13—15, cu pierderea unui segment cromozomial paracentral. Dermatoglifele sînt în toate cazurile normale.

Tratament. Cauza embriopatiei nefiind cunoscută, nu se poate discuta despre un tratament etiologic sau patogenic. Tratamentul chirurgical este indicat numai în cazul unor anomalii ale aparatului digestiv (imperforație anală ; cloacă rectovezicală) pentru a înlătura consecințele dramatice ale acestora.

Bibliografie

1. POTTER I. E. — *Amer. J. Obstet.*, 1946, 51, 885.
2. AXENTE A., IANCU TH., AXENTE I. — *Pediatria (Buc.)*, 1969, 1, 23.
3. WALBAUM R., DEHAENTE PH., HOUCKE M. — *Pédiatrie (Lyon)*, 1971, 6, 649.
4. D'ATTOMA G. — *Minerva Ped.*, 1975, 27, 40, 2 216.
5. FANTEL G. A., SHEPARD T. H. — *Amer. J. Dis. Child.*, 1975, 129, 11, 1 346.

6. SANMARTI J., MOLINA J., COMAS J., EGUES J., DELGADO A. — *Rev. Espan. Pediat.*, 1977, 33, 194, 169.

7. PRAMANIK K. A., ALTSHULER G., LIGHT J. I., SUTHERLAND M. J. — *Amer. J. Child.*, 1977, 131, 6, 672.

Prader — Willi

În anul 1956 A. Prader, împreună cu H. Willi, descriu la copil un sindrom caracterizat prin hipotonie generalizată, hipogonadism, întîrziere psihomotorie şi obezitate. *Sindromul Prader-Willi* este cunoscut şi sub alte denumiri : *„sindrom Prader-Labhart-Willi“, „sindrom Prader-Labhart-Willi-Fanconi“, „sindrom hipotonie-obezitate“, „sindrom hipotonie, hipogonadie, hipomentic şi obezitate“, „sindromul HHHO al lui Zellwegen“.*

Simptomatologie. Debutul bolii este precoce, primele semne clinice apărînd chiar la nou-născut, dar simptomatologia sindromului se conturează şi se completează în anii următori.

Din punct de vedere clinic, sindromul Prader-Willi evoluează în 3 stadii :

Stadiul I, de debut, manifestat la nou-născut printr-o hipotonie generalizată (copilul este aton, leneş în mişcări, voce stinsă) şi dificultate în alimentaţie şi în respiraţie, determinate de hipotonia muşchilor masticatori ai deglutiţiei şi respectiv ai respiraţiei.

Stadiul II, în care după o evoluţie de 1—2 ani devin evidente simptomele caracteristice sindromului, obezitatea şi debilitatea mintală.

Obezitatea este marcată şi devine evidentă la faţă, trunchi şi fese, respectînd însă extremităţile ; are evoluţie progresivă, creşterea ponderală a copilului fiind în medie de 1 kg pe lună. V. A. Holm şi P. L. Pipes (1977) subliniază asocierea la obezitate a unor tulburări de hipoventilaţie şi starea de somnolenţă exagerată a acestor bolnavi. În mod frecvent, hipersomnolenţa bolnavilor dispare odată cu scăderea ponderală, ca şi în sindromul Pickwick (vezi acest sindrom).

Obezitatea se asociază cu hiperfagia sau este condiţionată de ea.

Debilitatea mintală este importantă, Q. I. variind între 50—80.

Tot în acest stadiu se mai constată numeroase alte simptome :

— nanism cu acromicrie ; creşterea staturală este foarte lentă iar vîrsta osoasă este întîrziată ; membrele superioare şi inferioare sînt scurte în toate segmentele lor ;

— anomalii craniofaciale :

- microcefalie ;
- frunte proeminentă ; suturi dehiscente ; întîrzierea închiderii fontanelelor ;
- nas „în vînt“ ; faţă rotundă ;
- fante palpebrale oblice în sus ; ochi migdalaţi, cu pleoape mari ;
- comisuri bucale coborîte ;
- boltă palatină ogivală ; micrognatism ;
- dentiţie distrofică ; întîrzierea erupţiei dentare ;
- anomalii ale urechilor : pavilioane mari sau jos implantate ;

— anomalii ale scheletului : clinodactilie ; scolioză sau/şi lordoză ; *genu valgum ;* picior plat ; hiperextensibilitate articulară.

Faţă de descrierea iniţială, C. Hooft (1966) semnalează asocierea frecventă, în acest stadiu evolutiv, a două semne clinice deosebit de importante pentru diagnosticul sindromului şi anume prezenţa strabismului convergent şi a cariilor dentare precoce. Simptomele clinice din stadiul II se aseamănă în mare măsură cu cele din sindromul Lawrence-Moon-Bordet-Biedl (vezi acest sindrom).

Stadiul III în care, după mulţi ani de evoluţie, copiii dovedesc *întîrzierea dezvoltării pubertare* şi existenţa unor *anomalii genitale*, mai uşor de recunoscut la băieţi :

— criptorhidie bilaterală, rareori unilaterală ;
— caractere sexuale slab dezvoltate ;
— penis mic ;
— atrofie testiculară ; scrot hipoplastic ;
— întîrzierea dezvoltării caracterelor sexuale secundare (pilozitate, sîni).

După anul 1961, un nou element, relativ frecvent întîlnit în stadiul III de evoluţie, s-a adăugat simptomatologiei sindromului şi anume diabetul zaharat sau numai o stare prediabetică. Diabetul este de obicei latent şi devine evident la vîrsta adolescenţei ; s-a descris totuşi un caz şi cu apariţie precoce (la 26 luni). Sensibilitatea la insulină este variabilă, de la un caz la altul.

Tot în acest stadiu se pot întîlni hematoame subcutane sau musculare, localizate la gambe sau la alte regiuni expuse loviturilor repetate.

Se constată adesea şi modificări ale dermatoglifelor : număr crescut de bucle şi striuri ; unghi „atd“ mărit.

Examenele de laborator evidenţiază, pe de o parte, tulburarea hormonală manifestată prin eliminarea crescută a gonadotrofinelor, pe de alta, tulburarea metabolismului glucidic, prin creşterea glicemiei, prezenţa glicozuriei şi teste anormale de toleranţă la glucoză.

Examenul electroencefalografic indică, de multe ori, prezenţa unor anomalii bioelectrice, caracterizate prin alterarea disritmică a traseelor EEG, traducînd, de cele mai multe ori, atrofia corticală şi periventriculară.

Etiopatogenie. Nu se cunoaşte etiologia sindromului dar se poate întrevedea totuşi o legătură între manifestările clinice întîlnite la bolnavii de orice vîrstă şi anamneza lor, care aminteşte aproape în toate cazurile de existenţa, încă din perioada de nou-născut, a unei stări de miatonie generalizată, caracterizată clinic prin adinamie, voce stinsă, supt leneş. Se admite că acest sindrom se instalează ca o consecinţă a unor tulburări morfologice şi funcţionale ale hipotalamusului, apărute sub influenţe endogene sau exogene necunoscute. Murken şi colab. (1966) explică apariţia hematoamelor cutanate şi musculare, printr-un deficit de factor antihemofilic B, prezent în aproape toate cazurile de sindrom Prader-Willi. Modul de transmitere al sindromului este neprecizat dar este presupusă transmiterea după modul autosomal dominant. Nu s-au descris cazuri cu incidenţă familială ; afectează ambele sexe, cu predilecţie însă pentru sexul masculin. În cazuri rare s-au constatat unele aberaţii cromozomiale nesistematizate şi nespecifice (mozaicism, trisomie, anomalii ale cromozomului Y, translocaţii 14—18).

Evoluţia şi prognosticul sînt în general nefavorabile, datorită caracterului progresiv al manifestărilor clinice şi mai ales datorită posibilităţii, destul de frecvente, de instalare a diabetului zaharat, rezistent la tratament, la copiii care au depăşit vîrsta de 12 ani.

Tratament. Singura măsură terapeutică indicată şi cu oarecare eficienţă este terapia de substituţie cu hormoni sexuali (progesteron) ; inconvenientul acestora constă însă în faptul că stimulează numai dezvoltarea caracterelor sexuale secundare dar nu influenţează în sens pozitiv hipogenitalismul şi sterilitatea. Opoterapia tiroidiană, asociată cu un regim alimentar hipocaloric şi hipoglucidic, pot combate, în bună măsură, obezitatea.

Bibliografie

1. PRADER A., LABHART A., WILLI H.— *Schweiz. med. Wschr.*, 1956, 86, 1 260.
2. MURKEN D., VOGT D., HEHENBERGER I. — *Arch. Kinderheilk.*, 1966, 174, 61.
3. DUNN G. — *Acta Paediat. Scand.*, 1968, suppl. 186, 1.
4. BOST M., DIETERLEN M., HODJIAN J., JOANNARD A., JOLBERT P., BEAUDOING A. — *Pédiatrie (Lyon)*, 1974, 29, 3, 291.
5. HOLM V. A., PIPES P. L. — *Amer. J. Dis. Child.*, 1976, 130, 10, 1 063.
6. DAVENPORT H. — *J. Pédiat.*, 1977, 90, 5, 856.
7. HOLM V. A., PIPES P. L. — *J. Pédiat.*, 1977, 91, 2, 355.
8. GEORMĂNEANU M. — Patologie indusă prenatal, Ed. medicală, București, 1978, p. 625.

Raeder

În anul 1918 J. G. Raeder descrie sindromul paralitic al simpaticului trigeminal, întîlnit în patologia neurologică a adultului și a copilului mare, caracterizat clinic prin asocierea paraliziei nervului oculomotor extern cu paralizia progresivă a trigemenului și cu sindromul Claude Bernard-Horner. Sindromul mai apare în literatură și sub alte denumiri : *„sindrom paratrigeminal Raeder“*, *„paralizia paratrigeminală a simpaticului“* și *„sindrom simpatic paratrigeminal“*.

Simptomatologie. Raportul intim, existent în regiunea posterioară a lojii cavernoase, între simpatic, carotida internă, ganglionul Gasser și perechea a VI-a de nervi cranieni explică manifestările neurologice ale acestui sindrom :

— *paralizia nervului oculomotor extern*, ca leziune primară ;

— *paralizia progresivă a trigemenului*, interesînd, în ordine, ramurile sale : oftalmică, maxilar superioară și mandibulară ;

— *sindrom Claude Bernard-Horner*, fie ca sindrom complet fie numai mioză simpatică, ca singură manifestare a acestui sindrom.

Din punct de vedere obiectiv, ceea ce frapează la bolnav este căderea pleoapelor superioare și micșorarea pupilei iar din punct de vedere subiectiv, bolnavul acuză dureri vii oculare și perioculare.

Etiopatogenie. Sindromul Raeder apare ca o consecință a existenței unor procese patologice la nivelul lojii cavernoase (anevrisme carotidiene ; tumori propagate de la nazofaringe ; leziuni traumatice ale vîrfului stîncii) sau în unele boli vasculare generale, dar cu răsunet la acest nivel (hipertensiunea arterială ; migrenă).

Pe măsură ce leziunile sindromului paratrigeminal evoluează, se asociază și paralizia nervului patetic și oculomotor comun.

Evoluția și prognosticul sînt favorabile în cazul hipertensiunii arteriale și migrenelor, deoarece tulburarea neurologică este tranzitorie ; nefavorabil în caz de tumori sau traumatisme severe ale stîncii.

Tratament. Neexistînd un tratament specific al sindromului, se va urmări totdeauna tratamentul afecțiunii de bază (tumoarea, hipertensiunea arterială) prin mijloace medicale sau chirurgicale adecvate.

Bibliografie

1. RAEDER J. G. — *Brain*, 1918, 47, 149.
2. FEIGHIN M. (sub redacția) — Lexicon de simptome și sindroame (traducere), Ed. medicală, București, 1967, p. 176.
3. RAVAULT P. M. — Syndromes en ophtalmologie, Guide Dictionnaire, Ed. Doin-Doren, Paris, 1970, p. 292

Refsum

În anul 1945 norvegianul S. Refsum descrie un sindrom eredodegenerativ din grupul tezaurismozelor lipidice, caracterizat din punct de vedere *clinic* prin asocierea : neuropatie periferică cronică + ataxie cerebeloasă + retinită pigmentară + întîrziere psihică, iar *biologic* prin disociaţie albuminocitologică în lichidul cefalorahidian. Sindromul mai este cunoscut şi sub denumirile : *„eredopatie atactică polinevritiformă“*, *„eredoataxie hemeralopică polineuritiformă“* şi *„polineuropatia ataxică“*.

Simptomatologie. Debutul clinic se situează, de obicei, între 5 şi 30 de ani dar cele mai multe cazuri apar în jurul vîrstei de 10 ani şi se manifestă complet la 30 de ani. Manifestările de debut sînt nespecifice şi de intensitate redusă : hemeralopie ; hipotonie musculară generalizată ; tulburarea echilibrului.

Ulterior, se instalează progresiv toate manifestările caracteristice :

Polinevrita senzitivă, motorie, cu predominanţa afectării sensibilităţii profunde (realizînd un aspect pseudotabetic) şi motorie (realizînd tabloul de polinevrită). Are caracter cronic, uneori cu evoluţie în puseuri acute ; este localizată distal şi simetric la extremităţi (cu deosebire la extremităţile inferioare). Cu timpul se instalează pareza progresivă a părţilor distale ale extremităţilor, însoţită de amiotrofie moderată şi de diminuarea sau abolirea reflexelor osteotendinoase la acest nivel.

Ataxie cerebeloasă, manifestată prin :

— tulburări de echilibru, în mers şi în staţionare ;

— dismetrie ; disartrie (rar) ;

— tremurături intenţionale ; nistagmus (foarte rar).

Manifestări oculare :

— retinita pigmentară constituie leziunea oculară constantă şi se datorează degenerescenţei tapetoretiniene ; se manifestă prin hemeralopie (care constituie deseori primul semn de boală) şi prin îngustarea concentrică a cîmpului vizual ; uneori retinita pigmentară poate fi asociată, sau foarte rar înlocuită, cu alte anomalii oculare ;

— anomalii pupilare (prezente în circa 60% din cazuri) manifestate prin mioză şi diminuarea reflexelor pupilare ;

— cataractă congenitală ; scotom inelar ;

— pareza privirii laterale.

Manifestări auriculare, prezente în 50% din cazuri sub forma surdităţii sau hipoacuziei, precoce şi bilaterală, totdeauna de tip central (neurogen), „de percepţie“.

Manifestări cardiace, întîlnite în 50% din cazuri, prezente sub forma unei cardiomiopatii hipertrofice însoţite de tulburări de ritm cardiac, de conductibilitate şi de repolarizare.

Rareori cardiomiopatia apare din copilărie şi se dezvoltă întotdeauna insidios şi progresiv.

Exprimarea clinică este adesea destul de săracă : suflu sistolic sau rare extrasistole, şi acestea constatate numai la un examen stetacustic sistematic.

Hipertrofia miocardică, controlată uneori, poate fi de tip stenozant, realizînd un aspect de cardiomiopatie hipertrofică obstructivă „secundară“.

Manifestări psihice. Întîrzierea dezvoltării psihice este regula dar deficitul intelectual este variabil. În unele cazuri, deficitul este abia perceptibil dar, în cele mai multe, este sever, Q.I. fiind în jur de 80.

Alte manifestări clinice asociate inconstant :

— cutanate : ihtioză generalizată sau localizată (întîlnită în circa 50% din cazuri) sau leziuni discrete de aspect ihtioziform ;

— scheletice : proces de displazie epifizară, interesînd mai ales tibia, peroneul, femurul (în regiunea articulației genunchiului), cubitusul, radiusul și humerusul (în regiunea articulației cotului) ; mai rar se întîlnesc : cifoză ; scolioză sau cifoscolioză ;

— endocrine : atrofie testiculară bilaterală, moderată ;

— anosmie.

Examenul fundului de ochi pune în evidență atrofia papilară și modificările retiniene (retina devine palidă, decolorată, atrofică).

Electroretinograma arată, în general, trasee plate, datorate lipsei de răspuns a conurilor și bastonașelor retiniene.

Electrocardiograma. Tulburările electrice ale cardiomiopatiei din sindromul Refsum sînt constante, prezente sub formă de :

— tahicardie sinuzală ;
— tulburări de conducere ;
— lărgirea intervalului Q—T ;
— subdenivelarea segmentului S—T ;
— undă T de tip ischemic.

Cateterismul cardiac poate evidenția creșterea presiunii intraventriculare stîngi la proba cu Izoprenalină.

Fonocardiograma și *angiocardiografia* sînt și ele modificate semnificativ, dovedind participarea ventriculului stîng (în special) în procesul de cardiomiopatie hipertrofică.

Examenele de laborator furnizează date importante, caracteristice iar unele chiar patognomonice :

— disociație albuminocitologică în lichidul cefalorahidian, modificare biologică constantă a sindromului Refsum ; albuminorahia atinge valori foarte crescute (între 3 g și 7 g/l), în timp ce numărul de elemente celulare este normal sau foarte ușor crescut (30—40 elemente/mm^3) ;

— apariția în sînge, urină și în unele țesuturi (hepatic, renal) a unor cantități mari de acid fitanic (3-7-11-15-tetrametil hexadecanoic), care în mod normal nu există la om ;

— hiperlipemie, cu valori între 700—900 mg/ml ser ; ceruloplasmina este crescută, fosfolipidele fiind scăzute ;

— creșterea transaminazelor serice.

Anatomie patologică. Atît prin biopsie renală și hepatică cît și prin dozări histochimice la examenul necropsic se constată, în aceste organe, cantități importante de acid fitanic iar din punct de vedere histopatologic, numeroase celule încărcate gras ; nu sînt semne de ciroză hepatică.

Sistemul nervos periferic prezintă în ansamblu modificări importante, constînd în :

— hipertrofia nervilor periferici, realizînd o polinevrită hipertrofică interstițială ;

— fibrele mielinice reduse ca număr ;

— foarte numeroase fibre colagene, care se insinuează printre axoni ; uneori se constată și degenerescența axonilor.

La examenul ultrastructural se constată leziuni de demielinizare și incluziuni intramitocondriale, suferind o tulburare în sinteza lipidelor care intră în structura membranelor celulare.

Consecutiv neuropatiei periferice (mult asemănătoare cu nevrita hipertrofică interstițială Déjerine-Sottas) se instalează și atrofii musculare importante, evidente la un examen sumar clinic sau anatomopatologic.

În *sistemul nervos central,* leziunile sînt mai puţin caracteristice şi constau în :

— subţierea leptomeningelor ;

— focare de demielinizare parţială, diseminată în trunchiul şi pedunculii cerebrali ;

— anomalii mitocondriale şi incluziuni lipoidice la nivelul citoplasmei celulelor Schwann (evidente numai la microscopia electronică).

Scoarţa cerebrală este totdeauna nemodificată histologic.

Examenul cordului demonstrează caracterul hipertrofic al cardiomiopatiei din sindromul Refsum. Hipertrofia miocardului ventriculului stîng este aşa de importantă, încît reduce volumul cavităţii sale şi chiar bombează în ventriculul drept prin deplasarea spre dreapta a septului interventricular. Histologic, fibrele miocardice sînt în mare măsură fuzionate, pierzîndu-şi striaţiile, în timp ce zone largi sînt ocupate de fibroză ; există şi leziuni de fibroelastoză endocardică.

Etiopatogenie. Etiologia este necunoscută. Din punct de vedere patogenic se consideră că este vorba de o eroare metabolică intracelulară în sistemul oxidativ, cu tezaurizarea unor lipide anormale (acid 3-7-11-15-tetrametilhexadecanoic) în ficat, rinichi şi meninge şi, liber, în sîngele circulant.

În metabolismul normal al organismului, acest acid gras nu rămîne liber în circulaţie şi este convertit în prezenţa unei oxidaze în acid pristanic. Eroarea metabolică, cea care constituie tocmai stigmatul biologic al sindromului Refsum, este situată în etapa conversiunii acidului fitanic în acid pristanic, datorită unui deficit congenital în oxidaze, proces biochimic lămurit în anul 1963, de către Klenk şi Kahlke.

Acumularea şi tezaurizarea acidului fitanic, sau a metaboliţilor săi în ţesuturi, este responsabilă de manifestările patologice ale sindromului.

Rolul tezaurizării acidului fitanic care ar sta la originea tulburărilor nervoase şi miocardice rămîne încă dificil de precizat, în lipsa unui număr suficient de observaţii morfopatologice. Mai mult chiar, s-au descris cazuri cu simptome caracteristice sindromului Refsum dar fără a prezenta anomalii în metabolismul acidului fitanic ; aceasta sugerează posibilitatea existenţei şi a altor tulburări enzimatice capabile să determine modificări morfopatologice identice cu cele din sindromul Refsum.

Sindromul Refsum reprezintă o afecţiune dismetabolică foarte rară ; numărul cazurilor publicate pînă în anul 1978 nu depăşeşte cu mult cifra de 50.

Are caracter ereditar ; defectul genetic este regizat de o genă autosomal recesivă. În numeroase cazuri se constată consanguinitatea părinţilor. În 1/3 din cazurile publicate s-a demonstrat caracterul familial al sindromului, deşi părinţii sînt de multe ori aparent sănătoşi ; ei par să fie purtătorii unei gene anormale.

Atît din punct de vedere clinic, cît şi etiopatogenic, sindromul Refsum se aseamănă :

— cu sindromul Jervel-Lange Nielsen, prin simptomatologia cardioauditivă (vezi acest sindrom) ;

— cu boala Friederich, prin cardiomiopatia cu fibroză miocardică, care poate fi adeseori şi obstructivă şi hipertrofică ;

— cu boala Fabry care este tot o tezaurismoză lipidozică, dar cu sfingolipide ; şi aici există o cardiomiopatie asemănătoare cu cea din sindromul Refsum.

Evoluţie şi prognostic. Evoluţia este în general cronică, dar cu exacerbări şi remisiuni.

Dintre manifestările clinice, unele apar în copilărie (hemeralopia, modificările retiniene şi anosmia) ; altele (neuropatia periferică şi ataxia cerebeloasă) la adolescenţă. Toate acestea se agravează progresiv pînă la vîrsta adultă, cînd apare în plus surditatea.

Există însă unele cazuri cu evoluţie letală relativ rapidă ; moartea subită este deseori posibilă.

Tratament. Nu există tratament etiologic.

Singurele măsuri terapeutice utile sînt cele de ordin dietetic şi constau în administrarea unui regim alimentar sărac în acid fitanic sau în precursorii săi (fitol).

Se recomandă în acest scop reducerea din alimentaţie a cerealelor (grîu, orez) şi a altor leguminoase (fasole, soia, mazăre). Un astfel de regim dietetic reuşeşte numai să reducă pentru moment depozitele de acid fitanic din organism ; rezultatele sînt numai paleative.

Manifestările clinice odată instalate nu mai pot fi influenţate prin nici o metodă terapeutică.

Bibliografie

1. REFSUM S. — *Nord. Med.*, 1945, 28, 2 682.
2. HARDEX H., DIECKMAN H. — *Dtsch. med. Wschr.*, 1964, 79, 248.
3. FANCONI G., WALLGREN A. (sub redacţia) — Manual de pediatrie, Ed. medicală, Bucureşti, 1965, p. 800.
4. CHAPTAL J., JEAN R., CRASTES A., BONNET H., DESCOMPS B., ASTRUC M., ASTRUC J. — *Pédiatrie (Lyon)*, 1968, 5, 580.
5. RIBADEAU-DUMAS L. J. — *Presse méd.*, 1969, 55, 2 085.
6. PERNOT C., TRIDON P., HENRY M.— *Méd. infant.*, 1973, 80, 1, 67.
7. EMERIT J. — *Vie Médicale*, 1973, 1, 21.
8. RUSSU G. — Boli şi sindroame cu nume proprii. Ed. Junimea, Iaşi, 1976, vol. II, p. 318.
9. RADU H. — Patologia unităţii motorii, Ed. medicală, Bucureşti, 1978.

Reifenstein

Sindromul descris în anul 1947 de către C. E. Reifenstein Jr., întîlnit atît la copil cît şi la adult, este o formă de pseudohermafroditism masculin, caracterizat prin prezenţa unor anomalii genitale de tip intersexual, la indivizi cu fenotip masculin.

Simptomatologie. Chiar de la vîrsta de copil mic, se constată unele anomalii genitale, care se accentuează şi devin net vizibile odată cu înaintarea în vîrstă (mai ales în perioada prepubertară).

Astfel, bolnavii prezintă :

— hipospadias sever ;

— testicule normale (înainte de pubertate) sau hipotrofice (după pubertate) ; uneori criptorhidie ;

— ginecomastie ; lipsesc însă formaţiunile acinoase caracteristice sînului de femeie ;

— caractere feminoide de conformaţie a organismului (predominanţa diametrului biacromial faţă de cel bihumeral) ; voce relativ subţire, nemodificată cu vîrsta ;

— distribuţia feminină a pilozităţii regiunii pubiene ; lipsa părului la nivelul feţei ;

— talie aproximativ normală.

Examenele de laborator evidenţiază modificări minore şi necaracteristice :

— eliminare urinară variabilă de gonadotrofine ;

— eliminare urinară normală de 17-cetosteroizi şi de estrogeni.

Anatomie patologică. Examenul morfopatologic al testiculului evidenţiază un aspect polimorf : se întîlnesc, în număr redus, tubi seminiferi cu elemente germinale şi tubi complet atrofiaţi, hialinizaţi, înconjuraţi de fibre elastice abundente.

Celulele Leydig sînt hiperplazice iar azoospermia este constantă. Unele cercetări au dovedit că testiculele sînt normale înainte de pubertate ; leziunile apar după pubertate şi interesează atît tubii cît şi membrana bazală.

Etiopatogenie. Sindromul Reifenstein are caracter ereditar şi, în multe cazuri, familial. Tara genetică, apărută ca efect al unor cauze necunoscute încă, se transmite recesiv (legată de cromozomul X) sau autosomal dominant, limitată la sexul masculin. Fenotipul bolnavilor este totdeauna masculin. Procesul de sexualizare se produce normal, dar cu unele caractere feminoide.

Leziunile testiculare ar putea fi datorate (după mulţi autori) deficitului unui hormon neidentificat încă, dar asemănător din punct de vedere al rolului fiziologic, testosteronului.

Evoluţia şi prognosticul sînt bune, sub rezerva incapacităţii de procreare, determinată de azoospermie.

Tratament. Nu există un tratament etiologic. Singurul tratament medicamentos eficient constă din administrarea, în scop substitutiv, de hormoni androgeni :

— testosteron propionat, 1—2 mg, i.m., de 2 ori pe săptămînă ;

— metiltestosteron 5 mg i.m./zi ; administrarea continuă atît timp cît este necesar pentru a determina virilizarea subiecţilor.

Se recomandă corecţia chirurgicală a hipospadiasului, la vîrsta de 2 ani.

Bibliografie

1. REIFENSTEIN S. C. Jr. — *Proc. Amer. Fed. Clin. Res.*, 1947, 3, 86.
2. GILBERT-DREYFUS I., SEBAOUN J., MALINSKI M. — *Sem. Hôp. Paris*, 1965, 49, 2 823.
3. MILCU M. ŞT., GEORGESCU-MAICĂNESCU M. — Andrologie clinică. Ed. Academiei R.S.R., Bucureşti, 1970, p. 235.
4. GEORMĂNEANU M. — Patologie indusă prenatal, Ed. medicală, Bucureşti, 1978, p. 335.

Reiter

Simultan, în anul 1916, cu ocazia războiului franco-german, H. Reiter, de partea germană, şi Fiessinger şi Leroy, de partea franceză, descriu cu ocazia studierii unor cazuri epidemice la militari, un sindrom caracterizat clinic prin asocierea constantă : artrită — conjunctivită — uretrită, întîlnit mai frecvent la adultul tînăr şi la copilul mare. În timp ce Reiter s-a ocupat numai cu descrierea semiologiei sindromului, ceilalţi doi cercetători s-au ocupat mai mult cu stabilirea etiologiei lui. Foarte numeroase sinonimii desemnează, în publicaţiile medicale, acelaşi sindrom : *„sindrom Fiessinger-Leroy“*, *„sindrom Fiessinger-Leroy-Reiter“*, *„uretrită Waelsch“*, *„sindrom uretro-oculo-articular“*, *„sindrom oculo-uretro-sinovial“*, *„sindromul postdizenteric“*, *„poliartrita enteritică“*, *„sindromul reumatoid postdizenteric“*, *„reumatism uretral“*, *„sindrom conjunctivo-sinovial“*, *„artrita spirochetozică“*.

Simptomatologie. Deseori, la copil se constată un episod diareic în antecedente, cu 2—3 luni înainte de primul semn de boală. Apoi apar semnele caracteristice bolii, capabile să orienteze diagnosticul.

Manifestări oculare. Caracteristică sindromului este conjunctivita purulentă bilaterală, complicată uneori cu uveita, însoțită de dureri și fotofobie. Netratată la timp sau în unele cazuri severe chiar sub tratament, apare conjunctivita flictenulară, irită sau keratită, însoțită de tulburarea funcției vizuale.

Manifestări articulare. În ansamblu, ele sînt asemănătoare celor din reumatismul inflamator și merg de la simple artralgii, pînă la forme grave de poliartrită cronică sau la spondilartrită anchilozantă.

Durerile articulare debutează acut sau subacut și sînt localizate preferențial la articulațiile mari (genunchi, șold, coate), la coloana sacrolombară și la articulațiile tibiotarsiene. Evoluția artropatiei se desfășoară în mai multe puseuri ; după stingerea procesului acut rămîn dureri articulare discrete, tumefieri articulare și limitarea mișcărilor articulare, simulînd o formă cronică de reumatism. Consecutiv impotenței funcționale a membrelor apar rapid atrofii ale unor grupe musculare, cu tendință la extindere. În ansamblul lor, manifestările articulare durează de obicei de la una pînă la patru săptămîni și numai rareori pot dura pînă la șase luni.

Uretrita. Dintre manifestările clinice specifice sindromului, uretrita este prima care apare. Ea debutează insidios și evoluează de multe ori frust, putînd trece uneori chiar neobservată, alteori se exprimă clinic prin disurie, hematurie și albuminurie. Ulterior apare o secreție seromucoasă, apoi net purulentă și excepțional de rar chiar hemoragică. Durata evoluției uretritei este de obicei de 4 săptămîni și numai rareori se prelungește pînă la 6 săptămîni.

Manifestări generale. Precedă cu circa 10—20 de zile triada simptomatică caracteristică și sînt nespecifice : ascensiune termică (39—40°) ; inapetență ; astenie ; diaree care durează între 3 și 8 zile și care se vindecă ușor, numai prin regim dietetic.

Manifestări clinice asociate inconstant :

— neurologice : polinevrită localizată mai ales la extremitatea proximală a extremităților ; nevralgii trigeminale ; paralizie facială ; sindrom Parsonage-Turner (vezi acest sindrom) ;

— cardiace : pericardită ; tulburări de ritm cardiac ; insuficiență aortică ;

— pulmonare : infiltrat pulmonar labil ;

— cutaneomucoase : urticarie ; eritem poliform ; pete eritematoscuamoase ; hiperkeratoză palmară, plantară și genitală ; ectodermoză erozivă pluriorificială ; ulcerații sau pustule pe gambe, plante și palme ; keratoame (conuri cornoase) izolate la început, care pot fuziona, de culoare gălbuie, înconjurate de un halou congestiv, mai ales în palme ;

— glosită ;

— onixis sau/și perionixis.

Recent s-a descris o complicație excepțional de rară (G. Manigard și colab., 1977) și anume luxația atloidoaxoidiană. Afectarea coloanei cervicale în sindromul Reiter este rară (aproximativ în 1% din cazuri), apare precoce, după o perioadă de cervicalgii și torticolis, ambele instalate la cîteva luni de la apariția primului puseu al bolii.

Examenele de laborator evidențiază :

— VSH crescută ;

— anemie hipocromă ;

— leucocitoză moderată cu neutrofilie ;

— hipoalbuminemie, cu hiperalfa$_2$-globulinemie ;

— hiperfibrinogenemie ;

— examenele bacteriologice ale secrețiilor oculare și uretrale sînt totdeauna negative.

Examenul radiologic al sistemului osos evidențiază osteoporoză „în pete“ (localizată la epifizele oaselor lungi) şi proliferare periostală importantă, mai ales la oasele metatarsiene şi la falangele membrelor inferioare.

Etiopatogenie. În privinţa etiologiei s-au emis numeroase ipoteze şi s-au iscat numeroase controverse. Teoria infecţioasă încearcă să explice sindromul Reiter ca o consecinţă a agresiunii unor agenţi infecţioşi specifici (neidentificaţi încă) care ar acţiona fie singuri, fie concomitent cu diverşi germeni microbieni (*Shigella flexneri, Diplococcus pneumoniae)* sau, mai recent, virotici (PPLO, *Chlamidozoon oculogenitale,* virusul tip Bedsonia, virusul psittacozei), folosind ca poartă de intrare calea digestivă sau, mai rar, calea genitourinară. Frecvent, apariţia sindromului Reiter este legată de dizenterie, considerîndu-se că apariţia lui reprezintă o complicaţie, probabil cu patogenie alergică, destul de frecventă a dizenteriei. Pentru această origine pledează unele observaţii şi anume :

— sindromul Reiter apare mai des în sezonul cald (atunci cînd există şi incidenţa crescută a dizenteriei microbiene) ;

— apare în procent crescut la bolnavi, după o dizenterie clinic evidentă şi numai rareori la purtătorii sănătoşi de bacili.

După alte teorii, sindromul Reiter ar reprezenta o reacţie particulară a organismului la agresiuni diverse, care nu ar evolua decît pe acest teren. Această teorie acceptă multitudinea agenţilor cauzali şi explică apariţia sindromului la mai mulţi indivizi care trăiesc în aceleaşi condiţii de viaţă.

În sfîrşit, o teorie imunoalergică s-a elaborat în ultimul timp, pornindu-se de la constatarea că în 96% din cazurile de sindrom Reiter se constată prezenţa antigenului HL-AW 27 şi de la faptul că mulţi bolnavi prezintă ulterior o formă de reumatism. Apariţia Atg HL-AW 27 ar putea fi legată de un răspuns imunitar particular al organismului faţă de unii agenţi patogeni (posibil infecţioşi).

Aceste constatări au permis unor autori (Schlosstein şi colab., 1973) să asocieze la cele 3 semne cardinale definitorii ale sindromului Reiter — artrita, conjunctivita şi uretrita — şi pe cel de al 4-lea, prezenţa antigenului HL-AW 27. Din punct de vedere clinic şi patogenic, sindromul Reiter prezintă asemănare cu unele boli infecţioase şi de colagen ; de notat mai ales asemănarea cu artrita reumatoidă, cu care de altfel se poate confunda pînă la un anumit punct. Acest sindrom apare mai frecvent la adultul tînăr şi la copilul mare, dar s-au citat cazuri chiar la sugari. Este afectat cu predilecţie sexul masculin (80—90% din cazurile descrise au fost la bolnavi de sex masculin). S-au descris cazuri sporadice, dar şi familiale (aceasta justifică existenţa formelor incomplete ale sindromului, în care lipseşte fie atingerea oculară, fie cea uretrală, decelabile la un examen clinic sumar).

Evoluţie şi prognostic. Evoluţia este prelungită, pînă la 1—2 ani, recurentă, cu remisiuni spontane. Uretrita şi conjunctivita dispar primele, după circa 4—6 săptămîni. Complicaţiile vezicale sau prostatice sînt excepţionale. Manifestările articulare dispar ultimele, putînd dura pînă la 1 an. Uneori, după 3—4 luni de la puseul iniţial pot apărea recidive. Uneori, sindromul Reiter se poate transforma într-o formă de reumatism cronic (în special spondilartrită anchilozantă, pelvispondilodiscită sau artrită cronică la membrale inferioare). În formele severe invalidante se instalează amiotrofii majore care, după vindecare, lasă sechele severe articulare.

Tratament.

General. Deşi agentul etiologic nu a fost precizat, se recomandă totuşi în faza acută un tratament susţinut cu antibiotice, chimioterapice şi hormoni corticosteroizi.

Dintre antibiotice sînt preferate cele cu spectru larg (tetraciclina, sigmamicina, ampicilina sau kanamicina) în dozele uzuale, administrate timp de 6 pînă la 10 zile.

Medicamentele chimioterapice sînt folosite mai ales în asociere cu antibioticele, în cazurile rezistente la tratament. Dintre acestea se indică :

— sulfamide (neoxazol, sulfizoxazol), în doză de 0,15—0,20 g/kilocorp/zi la copilul trecut de 3 ani, pe o perioadă de 10—15 zile ;

— negram, în doză de 40—50 mg/kilocorp/zi, repartizat în 4 prize, la 6 ore, timp de 12—15 zile ;

— clorochina, rezervată de obicei numai cazurilor rezistente la toate încercările terapeutice.

Corticoterapia este indicată în asociere cu antibioticele şi constă din administrare de prednison (supercortil) în doze de 1—2 mg/kilocorp/zi, în cură de 15 zile.

Tranchilizante (meprobamat, diazepam) şi medicaţie roborantă (vitamine A, C, E şi PP).

Medicamente antiinflamatorii : fenilbutazonă ; aspirină. Cu foarte bune rezultate, dar în special la adult şi copilul mare, se foloseşte indometacina ; se impun însă restricţii în utilizarea acestui medicament la copii în general, datorită efectelor sale secundare tardive.

Vaccinoterapia, prin autovaccin sau cu vaccin polimicrobian, asociată cu antitermice şi chimioterapice, este rezervată cazurilor cu evoluţie trenantă.

Fizioterapia precoce, pentru a combate amiotrofia şi retracţiile tendinoase, este de multe ori eficientă.

Local :

— spălături oculare cu soluţii uşor dezinfectante (ceai de muşeţel, soluţie clorurată izotonică) ;

— bujii uretrale cu antibiotice sau instilaţii uretrale cu soluţie 1$\%_0$ de nitrat de argint sau cu soluţie argirol 2$\%_0$;

— irigaţii uretrovezicale cu oxicianură de mercur, în soluţie 1/8 000 sau cu hipermanganat de potasiu, în soluţie 1/5 000 ;

— administrare intraarticulară de hormoni corticosteroizi.

Bibliografie

1. REITER H. — *Dtsch. med. Wschr.*, 1916, 42, 1 535.
2. REITER H. — *Dtsch. med. Wschr.*, 1957, 82, 1 336.
3. LONGHIN S., ANTONESCU ST., POPESCU A. — Dermatologie, Ed. medicală, Bucureşti, 1971, p. 556.
4. SCHLOSSTEIN L., TERASAKI P., BLUESTONE R., PEARSON C. — *New Engl. J. Med.*, 1973, 288, 704.
5. MORRIS R., METZGER A., BLUESTONE R., TERASAKI P. — *New Engl. J. Med.*, 1974, 290, 554
6. VERGNANI R. J., SMITH R. S. — *Arch. Opht.*, 1974, 91, 165.
7. IVESON J. M., NANDA B. S., HANCOOK J. A. H., POWNALL P. J., WRIGHT V. — *Ann. Rheum. Dis.*, 1975, 34, 364.
8. MANIGAND G., BOCCARA M., PUECH I., OUTIN H. — *Nouv. Presse Méd.*, 1977, 6, 34, 113.
9. DESBOIS C. J., ALLANEAU C., DELEPINE N., HERRAULT A. — *Méd. infant.*, 1977, 84, 5, 575.
10. BENETELLI R. — *Minerva Ped.*, 1978, 30, 11, 915.

Reye

Sindromul pe care îl descriu în Australia, în anul 1963, R. D. Reye, G. Morgan şi J. Baral reprezintă asocierea constantă a unei encefalopatii acute, severe, cu degenerescenţa gravă a unor organe (în special creier, ficat şi rinichi) şi cu stare generală profund alterată, apărut în special la sugari şi copiii mici.

Simptomatologie. Debutul clinic este marcat, în 80% din cazuri, de prodroame ce durează în medie 1—3 zile. Există însă şi cazuri cu o durată de pînă la 3 săptămîni, simulînd o stare gripală, o febră eruptivă, o tulburare digestivă acută sau o boală neurologică acută.

Faza prodromală se caracterizează prin :

— indispoziţie generală ;

— stare febrilă oscilantă (uneori cu treceri succesive de la hipotermie la hiperpirexie) ; de obicei este moderată (38°—39°) şi uneori poate chiar lipsi ;

— catar nazal ;

— curbatură ;

— rareori apar semne digestive : anorexie, vărsături, scaune diareice, dureri abdominale difuze şi continue sau sub formă de crampe ;

— erupţie morbiliformă (rareori).

Faza de agravare se instalează după o perioadă de aparentă vindecare ce durează de la cîteva ore pînă la 2—3 zile, după care se produce brusc agravarea bolii şi stării generale, prin apariţia vărsăturilor severe, incoercibile, alimentare, bilioase sau chiar sanguinolente, a tulburărilor neurologice şi de comportament.

Faza de stare este dominată de encefalopatia acută, însoţită de comă, de tulburări respiratorii, renale, digestive.

Tulburările neurologice sînt cele mai severe şi cele care dictează evoluţia bolii, prezentîndu-se sub formă de :

— convulsii cu aspect şi durată variabile ; apar fie concomitent cu vărsăturile incoercibile fie după atenuarea acestora ;

— hipertonie generalizată ; uneori hipotonie severă ;

— agitaţie motorie ;

— hiperreflexivitate osteotendinoasă şi cutanată ; areflexie fotomotorie ;

— sindrom piramidal ; rigiditate ; decerebrare ;

— tulburări psihice manifestate la scurt timp de la apariţia manifestărilor neurologice, sub forma halucinaţiilor sau a stării de delir ;

— comă ; instalarea comei terminale se datorează pe de o parte depresiunii respiratorii prin edem cerebral, iar pe de alta convulsiilor intermitente.

La început coma este vigilă (copilul se trezeşte la excitanţi dureroşi) apoi devine profundă, ca o adevărată rigiditate decerebrată. Durata acestei come este de 30 de ore, după care majoritatea bolnavilor sucombă.

Tulburări respiratorii manifestate iniţial prin hiperpnee şi hiperventilaţie (de origine centrală), apoi prin respiraţie superficială, neregulată, mergînd pînă la oprirea respiraţiei. Hiperpneea centrală duce la alcaloză respiratorie iar în final la acidoză respiratorie.

Tulburări digestive. Singura manifestare digestivă frecvent întîlnită (variind între 50 şi 65% din cazuri) este hepatomegalia moderată sau rareori marcată, consistenţa ficatului fiind totdeauna crescută.

Foarte rar s-a descris şi apariţia unui icter moderat.

Tulburări hemoragice, sub forma unui sindrom hemoragic cu localizări variate : vărsături sanguinolente („în zaţ de cafea“), hemoragii cutanate şi mucoase.

Tulburări cardiace, în special de ritm.

Tulburări urinare : oligoanurie ; hematurie.

În privinţa severităţii evoluţiei bolii, R. C. Bobe a întocmit un tabel cu gradarea progresivă a simptomatologiei (tabel pag. 361).

GRADELE DE SEVERITATE ALE SINDROMULUI REYE
(DUPĂ R. C. BOBE, 1975)

Funcția	**Gradul I (ușor)**	**Gradul II (moderat)**	**Gradul III (sever)**	**Gradul IV (foarte sever)**	**Gradul V (moarte cerebrală)**
Stare de conștiență	Bolnavul este liniștit; răspunde la comenzi	Letargie sau stupoare; vorbire greoaie; facies suferind; copilul stă retras; mănîncă, dar cu dificultate	Delir; intermitent pierde contactul cu mediul; nu poate număra	Comă; atitudine de decerebrare cu exacerbări intermitente; nu recunoaște pe nimeni din jurul său	Comă cu decorticare cerebrală
Muscusculatura scheletică	Poate merge bine, dar preferă să stea în repaus	Se integrează motor dar greoi; nu vrea să meargă	Evită mișcarea; prezintă clonus și semnul Babinski	Spasme și opistotonus, cu extensia și adducția brațelor; flexia exagerată a plantei	Paralizii flaște, numai cu reflexe spinale; mai tîrziu decorticare
Respirația	Normal	Normală sau profundă; se aseamănă cu respirația din intoxicația cu acid acetilsalicilic		Tip cerebral de respirație (crește ritmul și forța respirului)	Nu mai are respirație spontană
Funcția cordului	Normal	Normală sau tahicardie sinuzală	Tahicardie, de obicei sinuzală	Tahicardie, cu ritm variind între 150—230 bătăi pe minut; ritm sinuzal normal sau modificat	Variabil
Fundul de ochi	Normal	Normal sau ușoară afectare venoasă	De obicei afectare venoasă; disc ascuțit sau umbrit	Afectare venoasă moderată; edem papilar; disc umbrit	Variabil
Răspunsul pupilar la stimuli	Normal	Normal	De obicei dilatată, dar cu răspuns rapid	Variabil; adesea dilatată; răspuns lent, uneori inegal, aspect de „ochi de păpușă”	Fixe, dilatate

În cazurile cu evoluție nefavorabilă, moartea survine între 12 ore și 5 zile, în majoritatea cazurilor, în primele 2—3 zile de la internare.

La bolnavii cu evoluție favorabilă, după 24 de ore reapare senzoriul și survine vindecarea completă, fără sechele.

Electroencefalograma îmbracă, în funcție de vîrstă și de severitatea bolii, 5 stadii (după Aoki și Lobroso, 1973):

1. activitate theta predominantă, dar și numeroase unde delta;

2. activitate delta predominantă, cu numeroase unde theta;

3. activitate theta simplă, ritmică ; rare unde delta ;

4. activitate delta ritmică, cu unde de jos voltaj, întrerupte de perioade de depresiune a activității electrice (trasee plate) ;

5. traseu plat (dispariția oricărei activități electrice cerebrale).

În funcție de această clasificare, autorii apreciază că evoluția bolnavilor cu modificări EEG în stadiul IV și V este nefavorabilă (letalitate crescută), cei cu modificări de tipul stadiului III pot avea o evoluție variabilă, iar cei din stadiul I și II, evoluție bună, de regulă reversibilă.

Electrocardiograma prezintă, de cele mai multe ori, tulburări de ritm cardiac, bloc de ramură, modificări ale undei T.

Investigațiile biologice traduc, în principal, o insuficiență hepatică și renală acută :

— transaminaze serice intens crescute ;

— probe de disproteinemie profund alterate ;

— amoniemie mult crescută (mai ales în stadiul de instalare a tulburărilor neurologice) dar care se normalizează rapid, în ciuda evoluției grave a bolii ;

— bilirubinemie normală sau ușor crescută ;

— hiperaminoacidemia alaninei, argininei, lizinei și glutaminei, datorită lipsei congenitale a ornitin-carbamil-transferazei ;

— hiperaminoaciduria acelorași aminoacizi aflați în exces în sînge, prin disfuncție tubulară renală ;

— hipoglicemie, cu valori în jur de 50 mg$^0/_0$/ml ;

— hiponatriemie cu hiperpotasemie ;

— uree sanguină crescută (în special în stadiul comatos) ;

— diminuarea factorilor coagulării, cu excepția factorului VIII ;

— timpul de protrombină scăzut sub 60$^0/_0$ față de martor ;

— alcaloză respiratorie (la începutul bolii), urmată de acidoză metabolică, iar în faza finală, acidoză respiratorie.

Lichidul cefalorahidian este ușor hipertensiv și normal din punct de vedere biochimic și bacteriologic. Se constată totuși ușoară scădere a glicorahiei, atunci cînd în sînge hipoglicemia ajunge la valori importante.

Examenul anatomopatologic. Creierul prezintă la examenul macroscopic edem difuz și giri aplatizați. La examenul microscopic nu se constată semne inflamatorii și nici demielinizări. Neuronii corticali sînt puternic palizi, tumefiați ; izolat pot prezenta granule sudanofile. Celulele endoteliale capilare din spațiul Virchow-Robin conțin numeroase particule grăsoase, citoplasma lor este tulbure iar nucleul dens. Frecvent se întîlnesc necroze izolate în celulele ganglionare din trunchiul cerebral, în celulele Purkinje ale cerebelului și în cornul Ammon din hipocampus.

Ficatul este moderat mărit, de culoare galben-portocalie pe secțiuni și cu consistență foarte crescută. La examenul histologic se observă degenerescență grasă difuză, uniformă, nespecifică (asemănătoare cu cea din intoxicații, toxicoză, septicemie). Celula hepatică își păstrează conturul hexagonal. Nu se constată de regulă necroze celulare, nici reacții periportale ; totuși, în unele cazuri, s-au întîlnit necroze hepatice focale și mici zone inflamatorii. Examenul electronooptic indică un vast proces de degenerescență mitocondrială ; în grăsimea depozitată nu s-au identificat lipide birefringente, nici colestază. În unele cazuri, glicogenul hepatic este foarte scăzut. În cazurile cu evoluție letală s-a constatat că mitocondriile sînt foarte dilatate, rotunjite iar spațiile matriceale sînt crescute.

Biopsia hepatică se indică a fi făcută cît mai curînd posibil, pentru precizarea diagnosticului, deşi există riscul hemoragiei hepatice postpuncţionale, cunoscut fiind faptul că există la bolnavi o serioasă alterare a timpului de protrombină. Totuşi, chiar şi cu aceste riscuri, se va efectua biopsia hepatică cît mai precoce dar după ce, în prealabil, s-au injectat 5 mg vitamină K, pregătindu-se concomitent şi o venă pentru transfuzia de sînge sau pentru exsanguinotransfuzie.

În rinichi, celulele tubulare proximale sînt tumefiate şi conţin vacuole grase ; de-a lungul ansei Henle şi a tubilor distali modificările sînt minime. Nu s-au observat leziuni glomerulare, nici necroze tubulare.

În miocard şi pancreas se constată uneori vacuolizarea citoplasmei celulare şi încărcare grasă.

Etiopatogenie. Studiul epidemiologiei sindromului Reye furnizează o serie de observaţii deosebit de interesante. Boala apare în întreaga lume, pe toate continentele ; în 85% din cazuri au apărut la copii sub 7 ani şi numai 15% la copii de la 7 la 16 ani, cu uşoară predominanţă pentru sexul feminin. Din momentul descrierii primului caz (1963) şi pînă în anul 1975 s-au descris aproximativ 600 cazuri, aproape în totalitate la copii şi numai excepţional la adultul tînăr. Există perioade endemice în anotimpuri variabile. Astfel, în Statele Unite în anul 1973/1974, cu ocazia unei epidemii care a cuprins 341 cazuri, majoritatea lor s-au înregistrat în lunile februarie-aprilie ; în Tailanda, în schimb, vîrful epidemiei a fost situat în perioada ploilor musonice şi a temperaturilor scăzute (iunie-octombrie). Etiologia sindromului este mult discutată, alternîndu-se între originea infecţioasă (virală), toxică sau metabolică.

a) *Originea virală.* Cei mai mulţi autori consideră sindromul Reye ca o stare postvirală, leziunile anatomice şi manifestările clinice fiind explicate fie prin efectul direct al toxinelor virotice elaborate în stadiul acut infecţios al bolii, fie printr-un răspuns imunitar anormal, particular al organismului, la factorii agresori virali. Pentru natura infecţioasă pledează prodroamele pseudogripale, exantemele, coincidenţa cu epidemiile de gripă, cu virusul influenţei B sau al varicelei, caracterul epidemic al bolii în unele cazuri (epidemiile din S.U.A. şi Tailanda).

Cercetările virale din rinofaringe, scaune, biopsia hepatică, LCR au pus în evidenţă în unele cazuri virusuri : adenovirusuri ; influenza B ; enterovirusuri ; Coxsackie A_1 ; ECHO ; virusul herpetic ; varicela ; virusul Epstein Barr.

b) *Originea toxică* este incriminată mai ales datorită asemănării leziunilor anatomopatologice hepatice şi renale cu cele întîlnite într-o serie de intoxicaţii, care duc la steatoză hepatică şi renală. Această ipoteză ar sugera efectul toxic direct asupra parenchimului hepatic, renal şi al altor organe şi sisteme, al unor toxice exogene, dintre care s-au incriminat :

— anestezicele halogenate (în special tricloretilena) care produc o blocare metabolică la nivelul secvenţei fosforilării, ducînd la mobilizarea în circulaţie a lipidelor aflate în exces ;

— acidul orotic, prin posibilitatea sa de a inhiba sinteza pre- şi betalipoproteinelor ;

— acidul 4-pentenoic, care poate determina hipoglicemia severă ;

— alcoolul izopropilic ;

— salicilaţii (în special aspirina) ; dintre copiii bolnavi, o mare parte au primit cu cîteva zile înainte salicilaţi sub diverse forme medicamentoase, iar salicilemia acestora a fost totdeauna foarte crescută. Acidul acetilsalicilic blochează fosforilarea oxidativă şi astfel inhibă producerea de acid adenozinmonofosforic (AMP) necesar echilibrului de membrană ;

— insectofungicide de tip organofosforic sau organoclorurate; în acest mod se explică apariţia unei epidemii în rîndul copiilor dintr-o regiune din Canada, unde se foloseau pe scară întinsă insectofungicide pentru combaterea dăunătorilor în agricultură ;

— toxice alimentare : endo- sau exotoxine, în special din peşte sau din moluşte ; alfatoxina din ciuperca *Aspergillus Flavus* (mult apreciată de tailandezi pentru gustul său deosebit) ; experimental s-a reuşit ca prin administrarea de alfatoxine să se reproducă la maimuţe sindromul Reye ; acidul metilen-ciclopropil-acetic din fructul Ackee, din Jamaica, prin consum de fructe necoapte ; din acest fruct s-a izolat o substanţă netoxică, acidul alfa-amino-beta-2-metilen-ciclopropil (denumită şi hipoglicină), care devine toxică numai atunci cînd se transformă în acid metilen-ciclopropil-acetic ; acţiunea sa toxică constă din blocarea oxidării acizilor graşi (betaoxidarea), care asigură aportul energetic endogen, în lipsa glucozei ; acizi graşi cu lanţ scurt şi mediu ; acidul caprilic, inoculat animalelor de laborator, le-a produs un veritabil sindrom Reye.

c) *Originea metabolică,* ipoteză după care se consideră că sindromul Reye ar fi o insuficienţă hepatică tranzitorie, probabil printr-un blocaj enzimatic, urmat de apariţia encefalopatiei metabolice şi a încărcării grase a unor viscere (ficat, rinichi). Pornind de la faptul de observaţie că, într-o epidemie de gripă cu virus B sau varicelă, numai la unii copii apare sindromul Reye, s-a afirmat că aceşti copii ar fi purtătorii unei boli enzimatice ereditare, care devine activă numai în aceste circumstanţe. În sprijinul acestei ipoteze vin cele cîteva cazuri familiale de sindrom Reye descrise de unii autori. Hilly şi colab. (1974) cred că enzima genetică deficitară ar fi ornitin-carbamoil-transferaza.

Enzimopatia ereditară ar determina :

— retenţia azotată ;

— hiperaminoacidemia secundară unui catabolism exagerat şi diminuării sintezei de uree ;

— creşterea ornitinei, acidului orotic şi a carbamil-fosfatului, libere în sînge şi urină.

Hiperamoniemia ar fi responsabilă de toate tulburările neurologice instalate rapid şi sever deşi, în alte situaţii, hiperamoniemia nu duce decît foarte greu şi tîrziu la apariţia encefalopatiei. Pentru a se explica apariţia atît de rapidă a encefalopatiei din sindromul Reye se presupune că hiperamoniemia acţionează conjugat cu hipoglicemia şi cu tulburările echilibrului acido-bazic asupra creierului, producînd alterări acute mitocondriale, edem cerebral, încărcare grasă şi necroze celulare.

Cauza hipoglicemiei a fost lămurită de Glasgow şi colab. (1973). Constatarea că toţi bolnavii prezintă insulinemie foarte scăzută le-a sugerat ideea că hiperinsulinismul ar fi cauza unui consum exagerat de glucoză. Lipsa de răspuns la injecţia de glucagon (în mod normal se produce hiperglicemie) sugerează, de asemenea, lipsa de glicogen hepatic şi, de aici, constatarea că hipoglicemia este urmarea reducerii neoglucogenezei.

Evoluţia şi prognosticul sînt în cele mai multe cazuri foarte severe. Cu cît copilul este mai mic, cu atît prognosticul este mai grav. La copilul sub 1 an letalitatea este în jur de 100% iar pe ansamblu, procentul de mortalitate este foarte ridicat, oscilînd între 40 şi 80%. Se apreciază că toţi bolnavii care ajung să necesite protezare respiratorie sau la care valorile amoniemiei depăşesc 500 mg/100 ml mor în următoarele 24—48 de ore, în ciuda tratamentului intensiv şi corect aplicat, prin comă şi depresia respiraţiei.

Factorii agravanţi ai prognosticului se consideră a fi :

— vîrsta bolnavului sub 2 ani ;
— caracterul şi durata comei ;
— intensitatea tulburărilor bioumorale ;
— modificările EEG de tip sever (faza IV şi V după clasificarea lui Aoki şi colab.) ;
— apariţia hemoragiilor şi a sindromului de coagulare diseminată intravasculară (vezi acest sindrom).

În cazurile cu evoluţie favorabilă, manifestările neurologice dispar lent, rareori rămînînd sechele (convulsii, arieraţie mintală).

Tratamentul urmăreşte să combată consecinţele metabolice ale insuficienţei hepatorenale şi în special hiperamoniemia, prin perfuzii de soluţii hidroelectrolitice, antiacidotice şi prin metode de epuraţie (dializă peritoneală, exsanguinotransfuzie). Prin acest tratament, procentul de vindecări poate ajunge pînă la 60% din cazurile diagnosticate şi tratate precoce.

Majoritatea autorilor sînt de acord că odată suspectat un bolnav de sindrom Reye, el va trebui internat sau transferat într-un serviciu de terapie intensivă, sub supraveghere medicală deosebită.

Deoarece *edemul cerebral* este responsabil de moartea bolnavilor prin angajare cerebrală, el va fi combătut prin mijloace variate, capabile să menţină sub control, la limite acceptabile, presiunea intracraniană, utilizîndu-se medicamente capabile să combată edemul cerebral :

— soluţie manitol 20%, în doză de 0,5—2 g/kg/zi, administrată i.v., în prize repetate la 5 ore ;
— glicerol, în doză de 3—6 g/kg/zi prin gavaj ;
— dexametazon 0,5—1 mg/kg/zi, i.v. ;
— diuretice (furosemid 1—2 mg/zi, i.v.) ;
— canteonat de potasiu, în doză de 600 mg/zi, i.v. ;
— cateterism intraventricular sau supraarahnoidian, asociat cu administrare de soluţie 20% manitol, intravenos. Rezultatele sînt foarte bune dar metoda nu este lipsită de riscuri (meningite, ventriculite sau hemoragii subarahnoidiene).

Combaterea hiperamoniemiei şi a altor metaboliţi toxici se va putea realiza prin :

— administrare orală de neomicină, capabilă să inhibe flora intestinală care sintetizează amoniul în exces ;
— administrare de lactuloză ;
— citrulină, în doză de 30—35 mg/kg/zi ; se consideră că citrulina este o preenzimă a ornitin-carbamiltransferazei, capabilă să împiedice acumularea în exces a alaninei, glutaminei, lizinei şi a acidului alfa-aminobutiric în sînge ;
— arginină, în perfuzie ; dar ca şi citrulina, şi ea poate face să crească amoniemia prin rolul său secundar de donator de radical NH_3, în cadrul ciclului ornitin-ureic ;
— dializa peritoneală, introdusă în terapeutică din anul 1970, urmăreşte să combată amoniemia şi acidoza neinfluenţate medicamentos ; după o dializă peritoneală, la 8—10 ore se produce o ameliorare netă a stării bolnavului ; în plus, ea are şi efect antiedematos — combate edemul cerebral — prin scoaterea apei intra- şi extracelulare, în special din creier.

După dializa peritoneală se indică transfuzia de sînge. Mai indicată este însă exsanguinotransfuzia, în special în stadiile 3 şi 4 (după Aoki) sau în encefalopatia rapid progresivă. Se face cu sînge proaspăt, citratat, pe o perioadă de 2—3 ore, cu posibilitatea de a se repeta după un interval de 8 sau de 12 ore, pînă se obţine vindecarea clinică sau, în caz de ineficienţă, pînă cînd apare moartea cerebrală. Doza de sînge care se administrează prin exsanguinotransfuzie este de 120—150 ml/kg, adică atît cît trebuie pînă să se ajungă la cantitatea care să depăşească de 2 ori volumul sîngelui circulant. Cu rezultate mai bune se utilizează, în ultimul timp, exsanguinotransfuzia sub hipotermie, cu efecte deosebite în combaterea edemului cerebral.

Cu toate rezultatele bune raportate de cercetătorii care au utilizat atît dializa peritoneală cît şi exsanguinotransfuzia, alţii le contestă utilitatea, considerînd că prin restul mijloacelor terapeutice s-ar obţine rezultate sensibil egale.

Corectarea dezechilibrului hidroelectrolitic şi acido-bazic, urmărindu-se :

— menţinerea osmolarităţii plasmei la 310 mOsm/l ;

— menţinerea natriemiei la 148—150 mEq/l ;

— densitatea urinară între 1 025—1 030 ;

— pCO_2 în jurul valorii de 20 mm Hg ;

— corectarea hipoglicemiei şi aport caloric suficient, furnizate de 0,5—0,7 g/kg/oră, de glucoză, asociată cu fosfat de potasiu, pentru a evita hipofosfatemia ;

— aport hidric suficent ; în nici un caz să nu se depăşească 70 ml/kg/zi.

Toate acestea se vor realiza prin perfuzii endovenoase de soluţie de glucoză 5—10% şi insulină (iniţial se începe cu 1 U insulină la 5 g glucoză, apoi 1 U la 10 g glucoză). Prin administrarea soluţiei glucozate se inhibă lipoliza şi se îndepărtează posibilitatea eliberării în exces, în circulaţie, a acizilor graşi liberi, care sînt recunoscuţi ca potenţial toxici cerebrali, decuplînd fosforilarea oxidativă şi blocînd astfel glicoliza energogenă. În mod inexplicabil, Reye şi ulterior şi Becroft (1966) au constatat că adesea copiii nu răspund favorabil la perfuzia de glucoză.

Corectarea anoxiei prin :

— menţinerea căilor aeriene libere ;

— intubaţie endotraheală şi protezare respiratorie, pentru a combate depresia respiratorie existentă deja sau dacă se utilizează medicamente anticonvulsivante în tratamentul de urgenţă al bolii.

Corectarea tulburărilor de coagulare se realizează prin :

— administrare de vitamină K, în doză de 5—10 mg/zi, i.m. ;

— administrare de sînge sau de plasmă proaspătă.

Combaterea componentei imune s-a încercat — dar cu rezultate inconstante sau chiar nesatisfăcătoare — prin administrare de hormoni corticosteroizi.

Bibliografie

1. REYE R. D., MORGAN G., BARAL J. — *Lancet*, 1963, 2, 749.

2. DAVID L. — *Pédiatrie (Lyon)*, 1970, 4, 467.

3. AOKI Y., LOMBROSO C. J. — *Neurology*, 1973, 23, 333.

4. NEIMANN N., VIDAILHET M., GRUN G., ALBA G. — *Ann. Pédiat.*, 1973, 11, 3, 216.

5. ALVIRA M. M., MENDOZA M. — *New Engl. J. Med.*, 1975, 292, 1 297.

6. BOBE R. C., SCHUBERT K. W., PARTIN C. J. — *J. Pédiat.*, 1975, 87, 881.

7. APPELBAUM M., THALER M. — *Amer. J. Dis. Child.*, 1977, 131, 3, 295.

8. CERUTTI F., SACCHETTI C., FOA R. — *Minerva Ped.*, 1977, 29, 6, 357.

9. BÖHLES H. — *Dtsch. Med. Wschr.*, 1977, 102, 12, 446.

10. FERRIER E. P. — *Cah. Méd.* 1977, 2, 35, 2 003.

11. TIBUAD D., HNAULT G., BACH CH. — *Arch. Franç. Péd.*, 1977, 34, 5, 406.

12. PEGELOW C., GOLDBERG R., TURKEL S., POWARS D. — *J. Pédiat.*, 1977, 91, 3, 413.

13. MICHEAU M., FONTAN D., PATY J., GUILLARD M. J., VERGER P., LÉGER H. — *Bordeaux Méd.*, 1978, 11, 6, 433.

14. GARCIA-TORNEL S., NADAL-AMAT J., CARITG J., TOBENA L., MARTIN M. J. — *Arch. Franç. Péd.*, 1978, 35, 2, 200.

15. VON CZINNER A., LUKAS V. F., BALASZ M. — *Kinderärztl., Praxis* 1978, 46, 1, 10.

Rieger

Sindromul pe care-l descrie Rieger în anul 1935 reprezintă o disgenezie ereditară ecto- și mezodermică a elementelor camerei anterioare a ochiului și a dentiției, la care se asociază inconstant și alte anomalii.

Astfel definit, sindromul apare în literatura medicală și sub alte denumiri : *„disgenezia mezodermică corneeană și iriană“*, *„disgenezia mezodermică și ectodermică“*, *„disgenezia mezostromală anterioară Hagedoorn“*, *„embriotoxon cornean posterior Axenfeld“*, *„displazia marginală posterioară Streiff“ și „sindrom hipodonție — disgenezia irisului“*.

Simptomatologie

Anomalii oculare, interesînd elementele anatomice ale camerei anterioare a ochiului : iris și cornee. Dintre anomaliile iriene, cele mai frecvente sînt aniridia; hipoplazia iriană (adeseori însoțită și de glaucom); fascicule de stromă iriană extinse de la iris la cornee, prin camera anterioară, formînd sinechii ; colobomă iriană.

Dintre anomaliile corneene, mai frecvente sînt megalo- sau microcorneea. Rar se constată embriotoxon Axenfeld sau vicii ale unghiurilor camerei anterioare a ochiului.

Anomalii dentare, manifestate clinic prin : anodonție sau oligodonție (în special absența incisivilor superiori) ; microdonție ; hipoplazia smalțului dentar ; malformații ale arcadelor dentare (acestea nu se mai închid corect).

Alte anomalii, asociate inconstant:

— întîrzierea dezvoltării staturo-ponderale ;

— anomalii faciale : față lățită ; prognatism ;

— arahnodactilie și habitus asemănător sindromului Marfan ;

— anomalii digestive : imperforație anală ;

— anomalii ale fanerelor ;

— hipotonie musculară generalizată ; hipotonia musculaturii abdominale, permițînd apariția herniei ombilicale ;

— tulburări neurologice sub forma distrofiei miotonice, siringomieliei sau distrofiei musculare (excepțional de rare). Uneori, se poate asocia și un deficit intelectual moderat.

S-au descris chiar două forme de manifestare clinică a acestui sindrom :

a) tipul anhidrotic, cu oligodonție, hipotricoză, lipsa glandelor sudoripare și sebacee ;

b) tipul hidrotic, cu oligodonție, hipotricoză și lipsa sau deformarea unghiilor.

Examenul biomicroscopic pune în evidență hipoplazia stromei iriene, colobomă iriană, megalocornee sau microcornee.

Etiopatogenia nu este lămurită. Se presupunea că ar fi vorba de o tulburare în dezvoltarea mezodermului ; recent însă s-a demonstrat că în realitate, tulburarea apărută se manifestă la nivelul ectodermului, motiv pentru care sindromul este încadrat astăzi în rîndul „displaziilor ectodermice“.

Datorită anomaliilor în dezvoltarea embrionară, survenite sub influenţa unor factori teratogeni neprecizaţi încă, irisul este numai parţial dezvoltat ca şi corneea şi, în consecinţă, determină apariţia unor vicii funcţionale şi anatomice ale camerei anterioare (glaucom) şi embriotoxon Axenfeld.

Întîrzierea dezvoltării staturale şi ponderale pare să fie legată de o insuficienţă a hormonilor hipofizari de creştere.

Transmiterea genetică se face după modul autosomal dominant ; recent s-a dovedit caracterul familial al sindromului Rieger.

Evoluţia şi prognosticul sînt nefavorabile, datorită tulburărilor funcţiei vizuale progresive şi severe, terminate de cele mai multe ori cu apariţia glaucomului şi, consecutiv acestuia, cecitatea.

Tratament. Nu există o terapeutică specifică.

Se indică în unele cazuri corectarea anomaliilor dentare şi mai ales a celor oculare.

Bibliografie

1. FEIGHIN M. (sub redacţia) — Lexicon de simptome şi sindroame (traducere), Ed. Medicală, Bucureşti, 1967, 179.
2. FEINGOLD M., SHIERE F., FOGELS H., DONABDSON D. — *J. Pédiat.*, 1969, 44, 56.
3. PARCINSCHI K., JEDRUSZEK-LUNGINOWA K. — *Klin. Oczna*, 1973, 43, 330.
4. RUSSU G. — Boli şi sindroame cu nume proprii, Ed. Junimea, Iaşi, 1976, vol. II, 629.
5. GEORMĂNEANU M. — Patologie indusă perinatal, Ed. Medicală, Bucureşti, 1978, 629.

Riley

Sindromul descris în anul 1949 de către M. C. Riley, cunoscut şi sub denumirile de „*sindrom Riley-Day*“, „*disautonomie familială*“ sau de „*disfuncţie autonomică familială*“, este caracterizat prin prezenţa unor tulburări variate în funcţia sistemului nervos autonom, manifestate prin răspunsuri fie exagerate fie absente, la stimulii externi.

Simptomatologie.

Manifestări din partea sistemului nervos vegetativ :

— diminuarea sau lipsa totală a secreţiei lacrimale, ce poate duce la keratită ulcerată ;

— hiperhidroză ;

— hipersalivaţie ;

— tulburări circulatorii periferice (exanteme emotive fugace) ; labilitatea presiunii sanguine (tendinţă la hipotensiune la ridicarea bolnavului în picioase) ; extremităţi reci ;

— apnee cu apariţie şi dispariţie bruscă ;

— tulburarea termoreglării, cu tendinţă la hipertermie (apare adesea febră inexplicabilă) ;

— tulburarea reflexului de supt şi îngreunarea deglutiţiei ;

— vărsături legate de stările emotive deosebite ;

— diaree, alternînd cu constipaţie.

Manifestări din partea sistemului nervos central :

— indiferenţă la durere, care poate duce, prin automutilare, la numeroase leziuni corporale ;

— tulburări de coordonare a funcţiilor musculare responsabile de „neîndemînarea“ bolnavilor în mişcările pe care le încearcă (nesiguranţa mîinilor în „prins“ și „agățat“ ; nesiguranța mersului) ;

— reflexe exteroceptive normale dar cu atenuare, pînă la abolire, a reflexelor interoceptive ;

— nistagmus ;

— atrofie linguală (limbă netedă și lucioasă, lipsită de papile gustative) și, consecutiv acesteia, diminuarea simțului gustativ ;

— hipotonie musculară (generalizată sau interesînd numai unele grupe musculare) ;

— convulsii generalizate sau localizate, tonice sau clonice ;

— întîrziere în dezvoltarea ponderală și staturală ;

— întîrziere în dezvoltarea motorie (mers tîrziu).

Manifestări psihice : întîrziere în dezvoltarea psihică (de obicei discretă) ; labilitate emoțională.

La nou-născut, sindromul Riley se poate evidenția încă din primele zile de viață, prin prezența hipotoniei musculare, asociată cu hiperreflectivitate osteo-tendinoasă, cu tulburarea suptului și a deglutiției.

Examenele de laborator, deși neconcludente, permit totuși unele observații interesante :

— diminuarea eliminării urinare a acidului vanilmandelic ;

— intradermoreacția la histamină este intens pozitivă (cu valoare de test diagnostic) ;

— modificări E.E.G., dar nesistematizate.

Anatomie patologică. Cercetările histopatologice nu evidențiază nici un tip de leziuni în creier. În schimb se constată importante modificări ale S.N.V. Astfel, se constată diminuarea volumului ganglionilor simpatici, care conțin mai puțini neuroni decît în mod normal, diminuare ce se accentuează cu vîrsta.

Ganglionii rădăcinilor nervoase dorsale sînt hipoplaziați ; neuronii lor senzitivi, numărul de axoni și fibrele amielinice sînt, de asemenea, diminuate. La nivelul medularei se observă uneori demielinizarea fasciculelor gracilis și cuneatus.

Microscopia electronică pune în evidență un aspect mozaicat al proceselor „S“ și o creștere a numărului fibrelor subțiri amielinice, datorită distribuției inegale a mitocondriilor.

Limba prezintă constant : absența papilelor filiforme ; aspect rudimentar al papilelor fungiforme ; absența papilelor gustative și reducerea filetelor nervoase senzitive din submucoasa linguală.

Etiopatogenie. Etiologia este necunoscută. Apariția sindromului Riley pare să fie datorată unei disfuncții a sistemului nervos vegetativ, legată de producția în exces a acetilcolinei la locul terminațiilor motorii ; acumularea cantităților mari de acetilcolină la acet nivel, datorită unei deficiențe în dopaminbetahidroxilază, blochează transmiterea impulsului nervos în masa musculară.

Tulburările existente în sistemul nervos vegetativ duc la diminuarea secreției lacrimale : lipsa sau insuficiența cronică a secreției lacrimale determină, la început, anestezia sau numai diminuarea sensibilității corneei, iar într-un stadiu avansat de evoluție, chiar apariția de ulcerații.

Agenezia sau reducerea numerică a terminațiilor senzitive nervoase din submucoasa linguală este responsabilă de dezvoltarea defectuoasă a papilelor gustative și de, consecința imediată, diminuarea sensibilității gustative.

Sindromul Riley are caracter ereditar și se transmite după modul recesiv autosomal ; are caracter familial, iar consanguinitatea părinților pare să joace un rol demn de luat în considerație. Sindromul Riley apare în special la populația de origine evreiască.

Numărul cazurilor publicate este foarte redus, ceea ce dovedeşte incidenţa redusă în masa populaţiei ; s-au descris cazuri la adulţi, copiii mari şi chiar şi la sugari.

Evoluţia şi prognosticul sînt nefavorabile (mortalitatea în general în jurul a 25% din cazuri). Majoritatea bolnavilor mor în primul an de viaţă, prin dificultăţi în alimentaţie sau prin suprainfecţii pulmonare ori cutanate, severe.

Rareori, supravieţuirea este de mai lungă durată şi atunci se instalează distrofia şi întîrzierea dezvoltării psihomotorii. Prin dereglarea centrului vasomotor, pot apărea la copil puseuri de hipertensiune arterială, sau din contră, prăbuşiri tensionale.

Tratament. Nu există un tratament eficient. Încercările de administrare a neostigminei, deşi o serie de premise fiziopatologice o recomandau, au fost ineficiente, hipotonia musculară persistînd.

Deoarece leziunile corneene sînt frecvente, se indică protecţia corneei prin lacrimi artificiale (instilaţii oculare cu soluţie de metilceluloză).

Psihoterapia este foarte indicată pentru combaterea labilităţii emoţionale excesive.

Bibliografie

1. RILEY C. M., DAY R. L., GREELEY D. M., LANGFORD W. S. — *J. Pédiat.*, 1949, 3, 468.
2. FANCONI G., WAAGREN A. (sub redacţia) — Manual de pediatrie, Ediţia a VII-a (traducere), Ed. Medicală, Bucureşti, 1965, 805, 936.
3. PEARSON J., FEINGOLD M., BUDZILOVICH G. — *J. Pédiat.*, 1970, 5, 739.
4. GREEN M., BEHRENDT H. — *Amer. J. Child.*, 1976, 130, 8, 816.
5. LEVINE L., MANNIELLO L., FARREL M. — *J. Pédiat.*, 1977, 90, 1, 79.
6. RADU H. — Patologia unităţii motorii, Ed. Medicală, Bucureştit, 1978, 212.
7. ZELLWEGER H. — *Méd. Hyg.*, 1978, 36, 658, 1 275.

Robinow

În 1969 M. Robinow şi colaboratorii descriu un sindrom caracterizat prin asocierea constantă a dismorfiei faciale cu nanism prin brahimelie, cu anomalii vertebrale şi hipoplazia organelor genitale externe.

Simptomatologie.

Nanism. Extremităţile sînt în general scurte, cu deosebire cele superioare, deşi la naştere copiii prezintă talie normală. Scurtarea membrelor interesează mai ales porţiunea lor medie, realizînd aspectul cunoscut sub denumirea de *„nanism prin brahimelie mezomelică“*.

Dismorfia feţei, realizînd aspectul de faţă „plată“ :

— frunte lată ;

— hipertelorism ;

— nas scurt şi lăţit la bază ;

— fisură labială.

Anomalii vertebrale, manifestate de cele mai multe ori prin prezenţa de hemivertebre, rareori prin spina bifida şi, de regulă, dar destul de tardiv, prin apariţia de scolioze severe.

Anomalii ale organelor genitale externe, evidente mai ales la băieţi chiar de la vîrsta de nou-născut :

— criptorhidie uni- sau bilaterală;

— testicule mici ;

— scrot mic, malformat ;

— penis mic, sau chiar absent (rareori).

Alte anomalii asociate inconstant :

— anomalii toracice : torace scurt ; torace în „carenă“ ;

— anomalii dentare : distrofii ; vicii de implantare.

Examenele de laborator (biochimice, endocrinologice) și cariotipul sînt totdeauna normale.

Etiopatogenia nu este precizată. Pare că este vorba de o anomalie ereditară, transmisă printr-un mecanism încă neclarificat ; pe baza existenței într-un pedigree a două generații afectate, s-a suspectat modul de transmitere autosomal dominant cu penetranță scăzută și expresivitate variabilă. Avînd în vedere complexele anomalii ale vertebrelor, extermităților și ale organelor genitale, este posibil ca gena patologică să acționeze asupra embrionului — deci ar fi o embriopatie — între a 8-a și a 12-a săptămînă de gestație. Caracterul familial al bolii a fost descris în cîteva cazuri. În unele cazuri, mama copiilor afectați prezenta anomalii discrete (nanism, facies dismorfic, anomalii ale extremităților), fără a intra în discuție și anomaliile genitale, de îndată ce aceste mame au născut unul sau mai mulți copii ; aceasta ar sugera existența și a celei de a doua modalități de transmitere, cea autosomal recesivă. Alte cazuri au apărut sporadic, explicate fie prin existența unei condiții recesive rare, fie a unei mutații dominante, nou apărută.

Evoluția și prognosticul sînt în general bune. Numai cînd anomaliile vertebrale sau cele costale sînt severe, copiii pot sucomba în primii ani de viață, prin infecții respiratorii severe. Uneori evoluția se complică, mai ales la copii de sex masculin, cu o uropatie obstructivă.

Tratament. Nu există un tratament etiologic. Scolioza severă, frecvent întîlnită în evoluția acestor bolnavi, poate beneficia de tratament chirurgical, de aplicare de corset sau de ambele metode, combinate.

Bibliografie

1. ROBINOW M., SILVERMAN F. N., SMITH N. — *Amer. J. Dis. Child.*, 1969, 117, 645.
2. LEE F. A., ISACS H. Jr., STRAUSS J.— *Amer. J. Dis. Child.*, 1972, 24, 485.
3. WADLINGTON R. W., TUCKER L. V., SCHIMKE N. R. — *Amer. J. Dis. Child.*, 1973, 126, 2, 202.
4. ROMAN V. M. J. — *Amer. J. Dis. Child.*, 1973, 126, 2, 206.

Robin Pierre

În anul 1929 P. Robin descrie un sindrom plurimalformativ cunoscut și sub denumirea de *„glosoptoză cu micrognatie congenitală“*, caracterizat prin asocierea constantă : micrognatie, glosoptoză, fisură velo-palatină și, inconstant, cu numeroase alte anomalii.

Simptomatologie.

Micrognatism și retrognatism. Bolnavul are profil caracteristic, de „față de pasăre“ ; gura nu se închide perfect și din acest motiv este denumită „gură de rechin“. Uneori mandibula pare pseudodespicată pe linia mediană.

Glosoptoză, prin scurtarea mușchiului genioglos. Mandibula mică și retrasă nu reușește să țină limba în poziție normală, ea căzînd înapoi în hipofaringe. Comprimînd epiglota, limba joacă rolul unei supape care împiedică pătrunderea aerului în trahee, jenînd totodată și deglutiția.

Fisură velo-palatină (palatoskisis) sau boltă palatină ogivală, rareori ambele asociate.

Toate aceste anomalii contribuie la apariția tulburărilor respiratorii și de deglutiţie la copil, imediat după naştere. Apare astfel :

— dispnee cu bradipnee, ce merge uneori pînă la apnee ;

— tiraj substernal, suprasternal şi intercostal ;

— respiraţie stridoroasă (veritabil stridor congenital) ;

— cionază permanentă (dar de intensitate redusă) sau în accese, legată de existenţa traheomalaciei şi a malformaţiei cardiace ;

— asfixie instalată la încercările de a alimenta copilul ;

— jenă sau imposibilitatea deglutiţiei ;

— vărsături.

Imposibilitatea alimentaţiei asociată cu tulburări respiratorii permanente determină, cu timpul, instalarea atrepsiei şi a tulburărilor de osificare.

Alte anomalii asociate inconstant :

— oculare : microoftalmie ; glaucom congenital ; strabism ; cataractă congenitală; displazie retiniană; miopie ; epicantus ;

— auriculare: deformarea pavilionului urechii ; antepoziţia sau implantarea sa joasă ; surditate ; otite repetate ;

— cranio-faciale : hidrocefalie ; disostoză cranio-facială; fante palpebrale antimongoloide; hipertelorism; microglosie sau limbă pseudodespicată ;

— cardio-vasculare : persistenţa canalului arterial ; comunicare interauriculară ; tetralogie Fallot ; coarctaţia aortei ;

— respiratorii: traheomalacie (relativ frecventă) ;

— urogenitale : hidronefroză ; rinichi polichistic ; uter bicorn ; criptorhidie ;

— hepatice : ficat polilobat ;

— osteo-articulare : cifoză ; anomalii sternale ; genu valgum ; picior plat ; artrogripoză ;

— hipotrofie staturo-ponderală ;

— neuro-psihice : întîrziere psihică, în unele cazuri, cu microcefalie.

Etiopatogenie. Sindromul Robin Pierre este datorat unei anomalii de creştere şi dezvoltare embrionară, caracterizată prin persistenţa stării embrionare incipiente (datorită malformaţiei primului arc branhial) ; limba, situată mult posterior, ajunge pînă la sinusurile nazale, printre stîlpii palatului, care sînt orientaţi mai jos. Apariţia acestei maladii este determinată, după unii autori, de unele infecţii ale mamei în timpul sarcinii (ar fi o embriopatie), iar după alţii ar fi datorată unei eredităţi familiale (pledînd pentru aceasta existenţa malformaţiilor feţei la mai mulţi membri ai aceleiaşi familii). Cercetările cromozomiale nu au arătat modificări evidente ; nu se cunoaşte modul de transmitere ereditară, deşi s-a sugerat existenţa, atît a modului autosomal recesiv, cît şi a celui autosomal dominant, cu expresivitate variabilă. Frecvenţa sindromului în patologia generală este estimată la 2% din nou-născuţii vii.

Evoluţia şi prognosticul sînt severe. Moartea survine, mai ales în primele zile de viaţă, prin asfixie datorată glosoptozei ; ulterior, în timpul primului an de viaţă, riscul infecţiilor supraadăugate (mai ales al pneumoniilor prin aspiraţie) este mare şi determină moartea, în numeroase alte cazuri. Mortalitatea în sindromul Robin Pierre este de 20%. După vîrsta de 1—2 ani, prognosticul este relativ bun, prin creşterea mandibulei, dar după vindecare poate rămîne un grad mai mare sau mai mic de distrofie, recuperabilă însă la vîrstă mai mare.

Tratament.

Igieno-dietetic :

— respectarea suptului în poziţie de ortostatism ; gîtul stă astfel întins iar mandibula împinsă în faţă ; această poziţie împiedică ptoza limbii în hipofarinx și aspirația laptelui prin trompa Eustache (evitînd pericolul otitelor) sau în căile aeriene superioare (evitînd bronhopneumoniile prin aspirație) ;

— aspirația faringiană, pentru a combate obstrucția respiratorie ;

— dacă suptul este imposibil de realizat, se recomandă alimentarea prin gavaj.

Medical :

— oxigenoterapie în cazul cianozei și asfixiei ;

— analeptice cardio-respiratorii.

Chirurgical : este vizată în primul rînd corectarea urgentă a glosoptozei, pentru a ajuta astfel alimentarea și respirația copilului, prin :

— susținerea limbii printr-un fir de argint, trecut prin buza și gingia inferioară (metoda Douglas) ;

— trecerea a două fire groase de argint prin baza limbii, apoi prin ambii obraji (metoda Duhamel) ; această metodă este foarte indicată la nou-născut, dar numai provizoriu, pentru circa 30 de zile, deoarece la sugar și în special la nou-născut țesuturile sînt fragile, iar suturile chirurgicale nu rezistă mult ;

— în cazuri mai ușoare, tracționarea și fixarea limbii se realizează cu ajutorul unui aparat ortopedic de suspensie, din elastoplast.

Fisura velo-palatină se corectează precoce, prin plastie, cu ajutorul unei plăci de acrilat, ca măsură provizorie (între 18 luni și 3 ani) după care se poate face obstruarea ei definitivă.

Dacă alimentarea copilului, mai ales în perioada de nou-născut, constituie sursa permanentă de apariție și întreținere a insuficienței respiratorii, se poate face temporar o gastrostomie.

În cazurile severe cu cianoză și asfixie bruscă se practică de urgență traheotomia ; însăși această intervenție este periculoasă la copiii al căror arbore respirator este anormal (cazul traheomalaciei).

Bibliografie

1. ROBIN P. — La glossoptose, un grav danger pour nos enfants, Paris, 1929.
2. FANCONI G., WALLGREN A. (sub redacția) — Manual de Pediatrie. Ediția a VII-a (traducere), Ed. Medicală, București, 1965, p. 59 ; 646.
3. DENNISON W. M. — *J. Pédiat.*, 1965, 36, 336.
4. BHOGAONKER A. — *Indian J. Pediat.*, 1967, 236, 332.
5. GRUNBERG I. — *Pediatria* (București), 1968, 3, 267.
6. ELIACHAR E., DUHAMEL B., TASSY R. — *Ann. Pédiat.*, 1968, 15, 466.
7. SALLE B. — *Méd. infant.*, 1972, 3, 259.
8. GEORMĂNEANU M. — Patologie indusă prenatal, Ed. Medicală, București, 1978, 604.

Rocher — Sheldon

Descris inițial în anul 1913 de către L. N. Rocher și completat în anul 1932 de către T. W. Sheldon, *„sindromul Rocher-Sheldon“* este o displazie mezodermală, caracterizată prin prezența a numeroase anomalii în dezvoltarea musculaturii și a articulațiilor mari. Aceleași anomalii apar în publicațiile medicale sub numeroase alte denumiri, dintre care menționăm : *„sindrom Guérin-Stern“*, *„artrogripoză multiplă congenitală Stern“*, *„sindrom artromiodisplazic congenital“*, *„amioplazie* *congenitală", „rigiditate articulară multiplă congenitală", „amioplazie congenitală Sheldon", „miodistrofie fetală deformantă Middleton", „miodisplazie fibroasă multiplă Baum", „contracturi congenitale multiple" și „redori articulare congenitale multiple".*

Simptomatologie.

Anomalii articulare, manifestate prin anchiloze, deformări articulare și poziții caracteristice ale extremităților. Sînt afectate mai ales articulațiile mari, simetric sau mai rar unilateral ; în articulații, extremitățile sînt fixate în flexie sau în extensie. De obicei, pozițiile vicioase ale membrelor sînt : pronația permanentă a antebrațului, rotația externă a brațului, flexia palmară cu degetele strînse în palmă ; piciorul este fixat adesea în poziția genu varum ecvuin.

Anomalii musculare, de la hipoplazii musculare pînă la aplazii ale diferiților mușchi sau grupe musculare. Consecutiv acestora se instalează hipotonie musculară, care determină la rîndul ei impotența funcțională parțială sau completă a unor grupe musculare, manifestate clinic prin : contracturi, subluxații, luxații și poziții vicioase ale membrelor sau coloanei vertebrale.

Alte anomalii asociate inconstant sînt :

— aplazia sau hipoplazia rotulei ;

— osteoporoză generalizată ;

— sinostoze costale ; clino- și/sau camptodactilie ;

— „gură de lup" sau „buză de iepure" ;

— hipogenitalism (infantilism genital ; hipospadias ; epispadias) ;

— cutis laxa ; telangiectazii ;

— hipertelorism ;

— implantare vicioasă a urechilor;

— întîrzierea dezvoltării pondero-staturale, uneori și psihomotorie.

Electromiografia furnizează rezultate pozitive, caracteristice miodisplaziei, constînd din absența răspunsului muscular la excitanți electrici.

Etiopatogenie. Numeroase ipoteze încearcă să explice natura acestui sindrom. Se consideră, de mulți autori, că apariția anomaliilor osteomiodisplazice s-ar datora suferinței intrauterine a fătului, prin factori mecanici (poziție vicioasă, cantitate insuficientă sau exces de lichid amniotic) sau prin infecții intrauterine. Această interpretare pledează pentru încadrarea sindromului Rocher-Sheldon în rîndul embrio- sau fetopatiilor. Se discută mult și despre ereditatea acestui sindrom, deoarece au fost publicate cazuri familiale transmise ereditar, după modul autosomal dominant iar altele autosomal recesiv. Pfeiffer și Hüther găsesc într-un caz trisomie de cromozom 18 ; odată cu această observație se naște și ipoteza existenței unei aberații cromozomale.

Nici una din ipotezele existente nu reușește să convingă și să lămurească etiopatogenia acestui sindrom.

Indiferent de cauza sub influența căreia apar tulburări în dezvoltarea mezodermului, consecința imediată este reprezentată de anomalii în dezvoltarea articulațiilor mari și a musculaturii scheletice, manifestate fie prin hipoplazie fie prin lipsa (agenezia) anumitor mușchi sau chiar grupe musculare. Infirmitățile instalate, deși sînt ireversibile, sînt compatibile cu un regim de viață și de muncă bine adaptat fiecărui bolnav în parte, cu atît mai mult cu cît intelectul acestor bolnavi este normal în cele mai multe cazuri.

Tratament. Posibilitățile profilactice și chiar terapeutice sînt nule. Unele (foarte puține) cazuri se pretează la intervenții chirurgicale-ortopedice, în special pentru corectarea anchilozelor.

Bibliografie

1. **ROCHER H. L.** — *Journ. Méd. Bordeaux*, 1913, 84, 772.
2. **PFEIFFER R. A., HÜTHER W.** — *Méd. Klin.*, 1963, 58, 1 110.
3. **FEIGHIN P. M.** (sub redacţia) — Lexicon de simptome şi sindroame (traducere), Ed. Medicală, Bucureşti, 1967, 191.
4. **RAVAULT P. M.** — Syndromes en ophtalmologie. Guide-Dictionnaire, Ed. Doin-Doren, Paris, 1970, 306.
5. **RUSSU G.** — Boli şi sindroame cu nume proprii, Ed. Junimea, Iaşi, 1976, vol. II, 342.

Rokitansky—Kuster—Hauser—Meyer

Sindromul a cărui prezenţă o semnalează pentru prima dată V. Rokitansky şi a cărui descriere completă a fost făcută în anul 1956 de către A. Hauser reprezintă o entitate deosebit de rară, constînd din atrezia uterului şi vaginului.

Simptomatologie. Semnele clinice ale acestei anomalii sînt destul de reduse, diagnosticul fiind posibil numai prin examene de strictă specialitate, dintre care celioscopia deţine rolul hotărîtor.

Organele genitale externe ale fetelor bolnave sînt normale. Atrezia vaginală deşi este prezentă de la naştere, devine evidentă cu timpul, cînd se constată că vaginul este înlocuit de o depresiune retrouretrală, cu pereţi netezi şi fără a prezenta himen. Tuşeul rectal dovedeşte absenţa colului şi corpului uterin. Dezvoltarea somatică şi psihointelectuală, precum şi caracterele sexuale secundare sînt totdeauna normale, în limitele vîrstei. Ciclul menstrual nu se instalează niciodată, confirmînd imaturitatea sexuală a acestor bolnave. Adesea se constată o curbă termică bifazică iar în momentul platoului termic bolnavele acuză dureri pelviene, corespunzînd ca timp perioadei ovulatorii.

Adeseori se asociază şi unele anomalii renale (hipoplazie sau chiar agenezie renală unilaterală sau chiar bilaterală dar, în acest ultim caz, incompatibilă cu viaţa). Dintre examenele de specialitate, *celioscopia* furnizează cele mai importante date privind starea organelor sexuale interne. Se confirmă astfel absenţa corpului şi colului uterin, locul lor fiind luat de un repliu peritoneal (corespunzător ligamentului larg) susţinut de două bandelete, care sînt de fapt rudimente ale coarnelor uterine iar la locul lor de întîlnire există o formaţiune mică — un rudiment de uter — care se prelungeşte cu trompele. Ovarele sînt normal situate, avînd aspectul şi mărimea de asemenea normale, pe suprafaţa lor constatîndu-se foliculi.

Probele de laborator privind funcţia ovariană, prin dozări hormonale de foliculină şi pregnandiol, furnizează rezultate normale.

Frotiurile vaginale sau bucale marchează un vîrf „ovulatoriu“ cu indice acidofil 60% şi picnotic 70%, dovedind existenţa unei funcţii gonadice.

Etiopatogenie. Cauza apariţiei ageneziei uterovaginale o constituie oprirea în dezvoltare a canalelor Müller, în luna a II-a de viaţă intrauterină a fătului, adică în momentul în care canalele au depăşit deja cu 2—3 cm ligamentul inghinal (din care vor deriva ulterior ligamentul rotund şi uteroovarian). Deoarece tot în această perioadă se dezvoltă şi sinusul urogenital, vaginul este oprit şi el în dezvoltare. În privința cauzelor care pot induce o asemenea tulburare a embriogenezei, cunoștințele actuale nu sînt decît în stadiul de ipoteză. Factorii teratogeni incriminați ar fi : factorii genetici, agenții toxici chimici (poate și medicamentoși ?), radiațiile ionizante, agenții infecțioși (virusuri, rickettsi, toxoplasma), diabetul matern etc. Sindromul Rokitansky-Kuster-Hauser-Meyer reprezintă o anomalie rar întîlnită în ginecologia infantilă ; totuși ea constituie cea mai frecventă formă de agenezie simetrică, din totalul anomaliilor congenitale majore ale uterului și vaginului. Cariotipul, în toate cazurile cercetate, a fost normal.

Cazurile apar disparat, spontan, ceea ce face să se presupună că recurența bolii este destul de mică (sub 2$^{0}/_{0}$) și că există posibilitatea transmiterii ereditare, după modul autosomal recesiv.

Evoluția și prognosticul sînt bune, cu excepția faptului că amenoreea primară este definitivă iar fertilitatea viitoarelor femei este nulă.

Tratamentul constă din crearea unui neovagin, printr-o intervenție chirurgicală de mare finețe dar practicată, nu înainte de vîrsta maturității.

Bibliografie

1. HAUSER A., KELLER M., WENNER R. — *Schweiz. med. Wschr.*, 1956, 86, 299.
2. MÜLLER P., NETTER A., SOLAL R. — *Gynéc. et Obstet.*, 1967, 66, 22, 145.
3. LINQUETTE M., GASNAULT J. P., DUPONT-LECOMPTE J., HUBSCHMAN B., ANDRÉ A. — *Rev. Franç. Endocr. Clin.*, 1968, 9, 1, 41.
4. FILIPESCU I., BÎRLOIU R., MATEȘ V., PREOTEASA C., ORĂDEANU L. — Ginecologie infantilă, Ed. Medicală, București, 1969, 149.
5. MAXIMILIAN C., DUCA-MARINESCU D. — Sfaturi genetice, Ed. Scrisul Românesc, Craiova, 1977, 218.

Romano — Ward

Descris în anul 1964 de către Romano C. și Ward O. C., sindromul se definește ca o asociere constantă a surdității și crizelor epileptiforme cu tulburări cardiovasculare clinice și electrocardiografice.

Sindromul este cunoscut și sub alte denumiri : *„sindromul pseudohipokaliemic“, „sindromul cardio-auditoriu“, „sindrom sin-cardiac“.*

Destul de rar întîlnit — atît la adult cît și la copil — (pînă în anul 1976 existau doar 80 cazuri descrise), sindromul debutează în copilărie.

Simptomatologie.

Surditate de tip „percepție“, instalată de la naștere, dar diagnosticată mult mai tîrziu ; este bilaterală și de intensitate variabilă.

Crize epileptiforme, rar localizate, mai frecvent generalizate, predominant tonice, ce apar la intervale variabile de timp, însoțite de strigăte și pierderea urinei în timpul crizei.

Manifestări cardiovasculare :

— existența unui sindrom Adams-Stokes (a se vedea acest sindrom) ;

— alungirea timpului de conducere, cu creșterea intervalului Q—T evident electrocardiografic în toată perioada evolutivă a bolii.

Inconstant se mai pot asocia :

— hipertensiune arterială moderată ;

— diferite sufluri orificiale ;

— tulburări de ritm cardiac.

Examenul anatomopatologic evidențiază infiltrare grasă, fibroză și micro- sau macrohemoragii în zona nodului atrioventricular și în rețeaua Purkinje.

Etiologia nu este cunoscută. Faptul că sînt afectate organe atît de îndepărtate topografic, ridică problema unei posibile embriopatii, prin afectarea embrionară într-o perioadă în care se dezvoltă atît cordul cît şi S.N.C.

Evoluţia şi prognosticul sînt severe şi depind de riscul permanent pe care-l prezintă sindromul Adams-Stokes pentru funcţia cardiacă. Moartea subită este posibilă în orice moment al evoluţiei şi la orice vîrstă a bolnavului.

Tratamentul cu propranolol este capabil să influenţeze favorabil evoluţia bolii, fie prin diminuarea intensităţii tulburărilor cardiace fie rărind crizele.

Bibliografie

1. WARD O. C. — *J. Irisch. Med. Ass.*, 1964, 54, 103.
2. REUSER H. R., HECHT H. F., REUSER I. — *Deutsche Gesundheitswesen*, 1973, 28, 1, 18.
3. RUSSU G. — Boli şi sindroame cu nume proprii, Ed. Junimea, Iaşi, 1976, vol. II, 347.
4. Editorial. — *Arch. Franç. Péd.*, 1976, 31, 4, 423.

Rosenthal — Kloepfer

Sindromul descris în anul 1962 de către Rosenthal şi Kloepfer reprezintă o asociere extrem de rară a unor simptome oculare, cutanate şi ale masivului osos cranio-facial.

Simptomatologie.

Leucoame corneene bilaterale, la început fără repercusiuni asupra vederii dar, cu timpul, pe măsura creşterii organismului şi în paralel cu acesta şi a leucoamelor, se ajunge la jenă vizuală, niciodată însă pînă la cecitate.

Leziuni cutanate de tip „cutis verticalis gyrata“, cu aspect de pliuri (falduri) cutanate, localizate mai ales la faţă şi la părţile cu pilozitate bogată. Aspectul bolnavului este de „îmbătrînit precoce“ sau cu „facies ridat“.

Aspect acromegalic al feţei : bose frontale supraorbitale enorme ; maxilar inferior mare şi uşor prognatism.

Etiopatogenie. Etiologia nu este cunoscută. Anomaliile sindromului se transmit ereditar după modul autosomal dominant.

Tratamentul este ineficient.

Bibliografie

1. RAVAULT P. M. — Syndromes en ophtalmologie. Guide-Dictionnaire, Ed. Doin-Doren, Paris, 1970, p. 310.

Rothmund

În anul 1868 A. Rothmund descrie sindromul clinic caracterizat prin asocierea constantă a poikilodermei, cu cataracta congenitală şi, inconstant, cu numeroase alte anomalii. Sindromul mai este cunoscut sub numeroase alte denumiri : *„sindrom Rothmund-Werner“; „sindrom Roth-*

mund-Thomson“, „poikilosclerodermie tip Rothmund“, „poikilodermie reticulară atrofiantă“, „distrofia cutanată congenitală“, „sindrom oculocutanat“, „poikiloderma congenita“ şi *„nanismul cu displazie ectodermică“.*

Simptomatologie.

Manifestări cutanate. Debutează între a 3-a şi a 6-a lună de viaţă şi uneori chiar şi în primele 3 luni.

Ele sînt expresia unor leziuni degenerative ale pielii şi se manifestă, la început, ca un eritem neprurriginos, fără fenomene descuamative şi cu infiltraţia discretă a tegumentelor. Ulterior se constată o sclero- şi poikilodermie, hiperpigmentaţie sau depigmentaţie, dilataţii vasculare (telangiectazii) şi atrofie cutanată, apărute iniţial la faţă dar cu tendinţă de extindere şi la membre. Rar se mai constată leziuni de keratoză şi de epidermoliză buloasă. Toate aceste leziuni nu au tendinţă extensivă ; prezintă însă fotosensibilitate (formîndu-se chiar flictene şi bule).

Manifestări oculare. Cataracta congenitală este totdeauna bilaterală şi se instalează mult mai tîrziu decît manifestările cutanate ; apare de obicei la copii în jurul vîrstei de 3—5 ani şi devine în foarte scurt timp definitivă. Excepţional cataracta poate debuta chiar de la naştere.

Alte manifestări clinice, asociate inconstant :

— întîrzierea moderată a dezvoltării staturale, întîlnită la 50% din cazuri ; este datorată îndeosebi scurtimii antebraţelor şi mai ales a mîinilor ; excepţional nanismul este sever ;

— anomalii ale fanerelor : alopecie ; calviţie precoce ; absenţa sau pilozitatea scăzută a genelor şi sprîncenelor ; depigmentarea părului ; distrofii ale unghiilor ;

— anomalii dentare : microdonţie; oligodonţie sau multiple carii dentare ;

— anomalii scheletale : absenţa policelui ; sindactilie ; agenezia radiusului ; scolioză ; deformaţii ale bazinului ;

— tulburări endocrine : hipogonadism ; obezitate precoce, cu facies lunar ; arterioscleroză precoce ;

— întîrzierea dezvoltării psihice, retardul mental fiind de intensitate variabilă, rareori sever.

Examenul anatomopatologic al pielii arată, în cele mai multe cazuri, o reţea telangiectazică lineară sau punctiformă, pe fondul unei atrofii epidermice, al unui edem reticular şi al unei pigmentaţii difuze de culoare maronie.

Într-un stadiu tardiv se constată o descuamare a epiteliului, după care rămîn zone de atrofie cutanată.

Ultramicroscopic se constată : absenţa glandelor sudoripare ; foliculi piloşi atrofiaţi sau absenţi ; creste interpapilare aplatizate ; epidermă atrofică ; neoformaţii vasculare ; capilare mult dilatate; infiltraţii limfocitare perivasculare.

Etiopatogenie. Etiologia nu este cunoscută. Cercetări recente au dovedit caracterul ereditar şi familial al sindromului Rothmund, precizîndu-se că transmiterea lui se face după modul autosomal recesiv, cu predominanţă crescută pentru copiii de sex feminin şi expresivitate variabilă la ambele sexe.

Apariţia acestui sindrom la descendenţi pare să fie legată de consanguinitatea părinţilor. În unele cazuri, părinţii pot prezenta o parte din manifestările clinice caracteristice sindromului : dermatoza atrofică; telangiectazii ; anomalii dentare. Această constatare sugerează starea de heterozigoţi a acestor membri ai familiei bolnavului.

Atît leziunile cutanate cît şi cataracta devin evidente, în cele mai multe cazuri, la sugari între 3 și 6 luni, pentru a se instala definitiv în jurul vîrstei de 5 ani. Prezența hiperpigmentației cutanate se datorează formării în exces a melaninei de către celulele bazale ale epidermului; datorită incontinenței pigmentului melanic la aces nivel, el pătrunde și se acumulează în unele zone din derm.

Sindromul Rothmund are o incidență redusă; pînă în 1977 se cunoșteau în jur de 50 de cazuri.

Evoluția și prognosticul sînt în general bune. Sindromul Rothmund este compatibil cu o viață cvasinormală. Intelectul este normal în cele mai multe cazuri și chiar în rarele cazuri de deficiențe psihice, acestea sînt minore.

Tratament. Nu există tratament specific. Profilaxia sindromului se poate realiza prin acordarea sfatului genetic, atrăgîndu-se atenția genitorilor heterozigoți că, în cazul consanguinității, riscul de recurență este considerabil.

Bibliografie

1. ROTHMUND A. — *Arch. Ophth.*, 1868, 14, 159.
2. HABERMANN P., FLECK M. — *Zschr. Kinderhk*, 1955, 77, 306.
3. FANCONI G., WALLGREN A. (sub redacția) — Manual de pediatrie, ed. a VII-a (traducere), Ed. Medicală, București, 1965, p. 901; 938.
4. AITA A. J. — Manifestări neurologice în bolile generale (traducere), Ed. Medicală, București, 1968, p. 666.
5. KRAUS B., GOTTLIEB M., MELITON H. — *J. Amer. Dental Ass.*, 1970, 81, 1 755.
6. CASTEL J., MASSE R., TONDIC L., DANTOINE G., ROCHE J., ALIX D., LE BARS CH. — *Ann. Pédiat.*, 1977, 24, 10, 647.

Rotor

În anul 1948 B. A. Rotor împreună cu L. Manahan și A. Florentin descriu o formă rară de icter nehemolitic familial, cu bilirubină conjugată crescută în ser și cu structură hepatică normală. Datorită aportului considerabil adus de unul din cei 3 autori, sindromul este cunoscut sub denumirea de *„sindrom Rotor“*; există publicații în care același sindrom apare sub denumirea de *„icter cronic familial nehemolitic cu bilirubină conjugată în ser“* sau de *„sindrom Rotor-Schiff-Manahan“*.

Simptomatologie. Debutul clinic are loc de obicei la vîrsta școlară și, excepțional, la copilul mic. De obicei este lent și progresiv, sub forma unor manifestări clinice necaracteristice: astenie; anorexie; grețuri; dureri abdominale. La cîteva zile apare și icterul. Redus ca intensitate și cu caracter cronic, icterul se accentuează la oboseală, emoții, în cursul infecțiilor respiratorii sau în urma unor intervenții chirurgicale. Icterul odată apărut poate dispărea în cîteva luni sau poate persista toată viața.

Starea generală este bună în toate cazurile și în tot timpul evoluției. Din punct de vedere clinic și etiopatogenic, sindromul Rotor se aseamănă mult cu sindromul Dubin-Johnson, de care însă diferă prin lipsa hepato- și splenomegaliei, precum și a durerilor abdominale.

Examenele biologice evidențiază:

— testul de floculare la cefalină, uneori pozitiv;

— retenția crescută a bromsulfaleinei (B.S.P.) în plasmă, sub formă neconjugată, în primele 45 de minute; după 80—100 minute, cea mai mare parte a colorantului întîlnit în plasmă a suferit procesul de conjugare ; modificarea răspunsului la testul B.S.P. se datorează unui defect de preluare de către hepatocit a colorantului ;

— bilirubinemia serică este moderat crescută, la 50—150 mg%, cuprinzînd ambele fracțiuni dar cu circa 60% bilirubină conjugată ;

— pigmenți biliari prezenți în urină (în cazul în care nivelul bilirubinemiei conjugate este foarte ridicat) ;

— urobilinogenul este, de cele mai multe ori, normal ;

— probele de disproteinemie, lipidemia, colesterolemia, fosfatazele libere și transaminazele sînt normale.

Colecistografia cu substanță de contrast (pe cale orală) este normală ; cu substanță de contrast injectată intravenos, căile biliare pot, de multe ori, să nu devină vizibile (deși la laparoscopie și la laparatomie ele sînt de aspect normal). Uneori, în vezicula biliară se pot vedea calculi.

Examen anatomopatologic. Examenul biopsic hepatic este normal, prezența lipofuscinei în celula hepatică (întîlnită constant în sindromul Dubin-Johnson) nu a fost constatată în nici unul din cazurile studiate.

Etiopatogenia nu este elucidată. Apariția icterului se datorează insuficienței celulelor hepatice de a capta sau/și de a conjuga bilirubina, împiedicîndu-se astfel transferul normal al acesteia prin membrana celulei hepatice, în caniculele biliare ; este deci o anomalie metabolică din grupul icterelor hepatocelulare postmicrozomiale, prin tulburarea secreției sau eliberarea bilirubinei conjugate.

Dozarea glicuroniltransferazei hepatice, atunci cînd s-a făcut, a arătat valori normale ; rezultă de aici faptul că reducerea excreției de bilirubină nu este datorată unui defect de conjugare. Unii autori consideră sindromul Rotor o variantă a sindromului Dubin-Johnson (vezi acest sindrom).

În multe cazuri s-a dovedit caracterul familial al sindromului. Transmiterea ereditară a sindromului se face după modul autosomal dominant, cu manifestare neregulată, interesînd ambele sexe. Consanguinitatea părinților pare un factor important, capabil să determine apariția, cu frecvență crescută, a anomaliilor la descendenți.

Evoluția și prognosticul sînt totdeauna bune ; deși evoluează cronic, sindromul este compatibil cu o viață normală, îndelungată.

Tratament. Sindromul Rotor nu necesită tratament ; se vor evita numai factorii care pot accentua icterul (frigul ; oboseala ; infecțiile).

Bibliografie

1. ROTOR A. B., MANAHAN L., FLORENTIN A. — *Acta med. Philipp.*, 1948, 5, 37.
2. ARIAS I. M. — *Am. J. Med.*, 1961, 31, 510.
3. SCHIFF L. (sub redacția) — Bolile ficatului, ediția a II-a (traducere), Ed. Medicală, București, 1966, 266.
4. DARNIS F., LEVY V. G. — *Médicine Interne*, 1975, 10, 511.
5. RUSSU G. — Boli și sindroame cu nume proprii, Ed. Junimea, Iași, 1976, vol. II, p. 360.
6. ROUHIER D., DIDAY M. — *Cah. Méd.*, 1978, 3, 29, 1 707.

Rubinstein — Taybi

Sindromul plurimalformativ descris de către H. J. Rubinstein și H. Taybi în anul 1963, la copil, este caracterizat prin asocierea constantă a anomaliilor digitale, cranio-faciale, întîrzierea dezvoltării pondero-staturală și psihică. Sindromul mai este cunoscut și sub denumirile de : „*sindromul degetelor largi, cu anomalii faciale*“, „*sindromul police și haluce lățite*“.

Simptomatologie.

Anomalii digitale. Falangele distale ale policelui, halucelui și uneori chiar ale celorlalte degete, sînt scurte, lățite și aplatizate, semănînd cu o „spatulă“ sau cu o „paletă“ ; această aplatizare interesează atît părțile osoase cît și pe cele moi ale degetelor. Degetele sînt mai scurte și mai groase decît în mod normal. Falanga a II-a de la police se deplasează în sens radial, dînd astfel aspect de subluxație ; policele devine inopozabil celorlalte degete.

Celelalte degete sînt lățite la extremitățile distale, cu unghiile aplatizate sau sub formă de „cupulă“. Clinodactilia este relativ frecvent întîlnită, mai ales la degetul V.

Dismorfie cranio-facială, manifestată printr-o serie de anomalii și în cele mai felurite combinații :

— microcefalie (prezentă în 94% din cazuri) cu occiput plat ; fontanelele larg deschise ;

— „naevus flameus“ al regiunii frunții ;

— sprîncene arcuite ; hipertelorism ; epicantus ;

— ptoză palpebrală ; exoftalmie ; strabism ;

— fante palpebrale „antimongoloide“ ;

— urechi jos implantate și cu pliuri șterse ;

— nas acvilin ; septul nazal depășește în partea inferioară limita aripilor nasului ;

— micrognatism sau/și retrognatism ;

— boltă palatină ogivală.

Întîrzierea dezvoltării pondero-staturale este o manifestare clinică constantă, de intensitate variabilă dar niciodată prea severă. Vîrsta osoasă este totdeauna inferioară celei cronologice. Sînt afectate în egală măsură atît talia cît și greutatea, realizînd astfel un nanism armonic.

Întîrziere psihică, constantă dar variabilă ca intensitate (deficitul intelectual variind între 15 și 90% față de normal). Vorbirea este foarte tîrzie și greoaie. Afectivitatea și sociabilitatea bolnavilor sînt influențate foarte puțin sau chiar deloc prin măsuri psihoeducative.

Alte manifestări asociate inconstant :

— întîrzierea dezvoltării motorii : mersul este greoi sau chiar imposibil ; hipotonie musculară ;

— hiperlaxitate articulară, cu mers caracteristic de „rață“ ;

— oculare : epicantus ; cataractă congenitală; strabism; miopie; glaucom sau chiar atrofie optică ;

— neurologice: hiperreflectivitate, mai ales la membrele inferioare ; accese convulsive însoțite de modificări disritmice ale traseelor EEG ;

— osoase : spina bifida ; anomalii de formă costală ; malformația sternului ;

— renale : rinichi polichistic ; litiază renală ;

— cardio-vasculare : comunicare interatrială ; insuficiență aortică ; tetradă Fallot (3 cazuri publicate de Buchinger și Sautarel în 1978); canal arterial ; fibroelastoză ; venă cavă superioară stîngă ;

— genitale : criptorhidie definitivă sau tranzitorie dar cu dezvoltare sexuală și pubertate normală (relativ frecventă) ;

— infecții bronhopulmonare frecvente (deși titrul de imunoglobuline este totdeauna normal) ; detresă respiratorie în perioada neonatală ;

— modificări ale dermatoglifelor, deși nespecifice, pot fi evocatoare : configurația anormală a eminențelor tenare și hipotenare ; vîrtej al primului spațiu interdigital ; abundență de bucle ale policelului şi halucelului; pliu palmar unic.

În anul 1978 (Jovas M.D. şi colab.). se comunică primul caz de asociere a sindromului Rubinstein-Taybi cu leucoza acută.

Examenele de laborator nu arată modificări bio-umorale caracteristice. Cupremia crescută, constatată în cîteva cazuri, nu a fost interpretată ca o modificare specifică bolii.

Examenul radiologic evidenţiază, atît la mînă cît şi la picior, îngustarea şi îngroşarea uşoară a carpului şi tarsului iar la degete lărgirea falangelor distale, falangă proximală de formă triunghiulară. De asemenea se evidenţiază întîrzierea maturaţiei osoase.

Anatomie patologică. În unele cazuri s-a constatat absenţa totală sau parţială a corpului calos şi anomalii morfologice în structura cortexului cerebral: absenţa celulelor piramidale mari şi mijlocii din scoarţă; întîrzierea mielinizării. Toate acestea traduc un oarecare grad de inactivitate a sistemului nervos central.

Etiopatogenia nu este pe deplin lămurită.

Numărul de cazuri publicate nu este prea mare (în 1971 se cunoşteau 78 de cazuri); apare la orice vîrstă (vîrstele extreme la care a fost diagnosticat fiind de 1 zi şi 49 ani). Repartiţia cazurilor se face în mod cvasiegal între sexe (cu uşoară predominanţă de 1,6/1 pentru sexul feminin). Consanguinitatea parentală a fost întîlnită în cîteva cazuri.

Frecvenţa sa în colectivităţile de retardaţi mintali variază între 1/267 (Rubinstein J. şi colab.) şi 1/500 (Verger P. şi colab.).

În 64% din cazuri, greutatea la naştere a copiilor era sub 3 000 g, iar în 23% chiar sub 2 500 (Biscotti G. şi colab.).

În privinţa etiopatogeniei, 3 ipoteze încearcă să o lămurească:

1. S-a încercat, dar cu puţin succes, din lipsa argumentelor convingătoare, să se explice apariţia sindromului printr-o enzimopatie transmisă genetic; nu s-a reuşit să se contureze care ar fi enzima responsabilă de dezordini atît de variate, ca în sindromul Rubinstein-Taybi.

2. După alţi autori, ar fi vorba de o anomalie genetică, prin intervenţia unei gene autosomice polifenice, cu expresivitate şi penetranţă variabilă. Această teorie încearcă să precizeze mai mult modul de transmitere a anomaliei şi nu cauza apariţiei sale. Mai mult, pînă de curînd, în toate cazurile cercetate cariotipul a fost normal. În ultimul timp s-au constatat totuşi unele anomalii cromozomale: cariotip cu 47 cromozomi (cu un cromozom supranumerar la grupa G); deleţii cromozomale; anomalii de conformaţie a cromozomilor perechii 16 etc. Toate aceste aberaţii cromozomale nu sînt însă sistematizate, deci nu pot fi atribuite ca specifice sindromului Rubinstein-Taybi. Existenţa unor cazuri familiale (este adevărat că sînt rare) sugerează o cauză genetică. În privinţa modului de transmitere ereditară a anomaliei genetice, s-a sugerat existenţa mai multor posibilităţi: fie după modul autosomal dominant, fie după cel recesiv legat de sex, sau chiar şi după cel autosomal recesiv. Aceste multiple posibilităţi nu fac decît să sublinieze incompleta cunoaştere încă a modalităţii transmiterii genetice a sindromului.

3. Padfield (1968) emite o ipoteză, acceptată şi astăzi de cei mai mulţi autori, după care afecţiunea ar fi secundară unei embriopatii, în care agentul (sau agenţii) patogen intervine asupra embrionului în săptămîna a 4-a sau a 5-a de viaţă, adică atunci cînd se formează structura craniofacială.

Evoluţia şi prognosticul sînt rezervate, datorită manifestărilor neurologice şi întîrzierii psihice, uneori foarte severe. Totuşi bolnavii sînt capabili, de cele mai multe ori, de a se încadra în viaţa socială.

Tratament. Nu există un tratament specific, eficient.

Bibliografie

1. RUBINSTEIN J. H., TAYBI H. — *Amer. J. Dis. Child*, 1963, 105, 588.
2. SELLEM C., SALLE B., MONNET P. — *Péd. (Lyon)*, 1970, 1, 81.
3. BURDEA M., RUSU I., IŢICOVICI I., CREANGĂ V. — *Pediatria* (Bucureşti), 1971, 1, 85.
4. GELLIS S. — *Amer. J. Dis. Child*, 1972, 124, 89.
5. PERNOT C., HOEFFEL C. J., WORMS M. A, GILGENKRANTZ S., VIDAILHET M., FORTIER G. — *Méd. infant.*, 1973, 80, 1, 157.
6. PROSPERI P., RICOTTI-CHESSA G. — *Minerva Pediat.*, 1975, 27, 40, 2 230.
7. SCHERINI A., VEGUI M. — *Minerva Pediat.*, 1977, 29, 2, 133.
8. SAUTAREL M., SANDLER B., CHONSSAT F., BUI-ANTHIER F., GUITER F., SEHABIAGUE J., ABADIE D. — *Bordeaux Médicale*, 1978, 11, 4, 318.
9. JONAS M. D., HEILBORN C. D., ALBIN R. A. — *J. Pédiat*, 1978, 92, 5, 851.

Rud

În anul 1927 Rud descrie un sindrom clinic rezultat din asocierea idioţiei cu sclerodermia, manifestat clinic încă din primul an de viaţă.

Simptomatologie.

Ihtioză congenitală. Tegumentele sînt roşii, îngroşate, cu aspect lucios, hiperkeratozic. Modificări mai importante ale tegumentelor apar mai ales periarticular (în jurul articulaţiilor mari) cu aspect de lichenificare ; cu timpul, culoarea roşie a tegumentelor dispare dar persistă modificările sclerodermice.

Idioţie. De abicei, debutul manifestării psihice din cadrul sindromului Rud este debilitatea mintală, care însă cu timpul ajunge să îmbrace aspectul adevăratei idioţii.

Alte manifestări clinice asociate inconstant :

— manifestări epileptice, cu debut precoce ;

— alopecie regională, sau mai rar generalizată ;

— nanism ;

— infantilism genital ;

— retinită pigmentară ;

— polinevrită (foarte rar).

Prin simptomatologie, acest sindrom este mult mai apropiat de sindromul Sjögren-Larssen, care are în plus, faţă de sindromul Rud, diplegia spastică.

Bibliografie

1. MAC GILLIVRAY C. — *Amer. J. Ment. Dific.*, 1954, 59, 67.
2. SJÖGREN T., LARSSEN T. — *Acta psychiatr.-neurol. Scand.*, 32 suppl., 1957, 113, 1.

Russel

Sindromul pe care-l descrie A. Russel în anul 1951 reprezintă o asociere de cauză (tumoare de hipotalamus anterior) şi efect (caşexie progresivă). Sindromul apare la copii şi evoluează progresiv ; numărul cazurilor publicate de la data descrierii inițiale și pînă în prezent, nu depășește cifra de 100.

Simptomatologie. Debutul este destul de necaracteristic, singurul semn clinic care atrage atenția asupra unei stări patologice fiind anorexia progresivă, la început selectivă, apoi generalizată, asupra tuturor alimentelor sau principiilor alimentare.

În consecință, apare cașexia progresivă. După o perioadă de dezvoltare ponderală normală, în creșterea copilului se constată o stagnare a curbei ponderale și chiar scăderea ei progresivă ; paniculul adipos scade pînă la dispariție în toate regiunile corpului, ajungîndu-se la cașexie.

Examene biologice. Cercetarea hormonului de creștere în plasma acestor bolnavi evidențiază creșterea semnificativă a valorii sale de la 20,3 µg/ml (cît este normal) la 300—320 µg/ml.

Encefalografia gazoasă evidențiază o formațiune tumorală în hipotalamusul anterior.

Etiopatogenie. Dezvoltarea tumorală în regiunea anterioară a hipotalamusului determină probabil o hipersecreție reacțională a hormonului de creștere (hormonul somatotrop hipofizar) care, prin efectul său lipolitic, este responsabil de dispariția țesutului adipos subcutanant. Pe de altă parte, diminuarea țesutului adipos este și secundară anorexiei deci aportului caloric scăzut, ca rezultat al atingerii centrilor hipotalamici.

Tratament. Tendința la cașexie, rezistentă la toate încercările de corectare a regimului dietetic, chiar și în cazul unui regim hipercaloric, orientează încercările terapeutice spre eliminarea cauzei care determină apariția cașexiei — tumoarea hipotalamică — recomandîndu-se exereza chirurgicală.

Bibliografie

1. RUSSEL A. — *Arch. Dis Child.*, 1951, 26, 276.
2. SCHIMPFF R., COMBOURIEU M., DONNADIEU M., GORIN R. — *Ann. Pédiat.*, 1970, 8—9, 594.
3. BURDEA M., RUSU I., SAVIN R., IORDACHE E. — *Méd. Hyg.*, 1972, 1 028, 1 511.
4. TANNER J. M., LEJARROGE H., CAMERSON N. — *Pediatr. Res.*, 1975, 9, 611.
5. POSA J. — *Arch. Pediatria (Barcelona)*, 1977, 28, 2, 163.

Sabouraud

Sindromul descris în anul 1882 de către J. R. Sabouraud, cunoscut și sub numele de *„sindrom Sabouraud-Prieur-Trénel“* reprezintă o anomalie a fanerelor, asociată, de multe ori, cu anomalii oculare.

Simptomatologie.

Părul. Copiii se nasc cu păr normal ; acesta începe repede să cadă, pentru a apărea altul mult mai subțire și mai friabil. Plajele de alopecie alternează cu porțiuni cu păr gros ; uneori firele de păr nu cad ci se rup, rămînînd foarte mult timp scurte. Aceeași soartă o are și părul din regiunea pubiană, axilară, sprîncenoasă și uneori chiar pilozitatea umerilor și gambelor (dacă aceasta a apărut).

Nevi pigmentari, repartizați neuniform pe tegumente ; apar la copiii între 2 și 6 ani.

Distrofii dentare și ale unghiilor : dinți mici, cu multiple carii ; unghii friabile, mici.

Cataractă congenitală uni- sau bilaterală (uneori).

Etiopatogenie. Etiologia este necunoscută. Anomalia fanerelor, caracteristică acestui sindrom, se transmite ereditar după modul dominant, deși s-au descris și cazuri cu transmitere recesivă.

Tratament eficient nu există.

Bibliografie

1. SABOURAND H. J. — *Ann. dermatol. Syph.*, 1892, nr. 3, 781.

2. LEIBER B., OLBRICH G. — Die klinischen Syndrome., Band I. Ed. Urban și Schwarzenberg, München-Berlin-Viena, 1966, 637.

Saethre — Chotzen

În 1931 H. Saethre descrie un nou sindrom clinic, pe care ulterior, în 1932, F. Chotzen îl completează cu noi date clinice și etiopatogenice și pe care-l individualizează din grupul acrocefalosindactiliei, caracterizat prin asocierea constantă a anomaliilor cranio-faciale cu anomalii digitale. Sindromul mai apare în literatura medicală și sub denumirea de *„acrocefalosindactilie tip III (Mc Kusick)“*.

Simptomatologie. Chiar de la naștere, copilul prezintă unele anomalii iar altele, deși existau de la naștere, devin vizibile abia în primii ani de viață.

Dismorfia cranio-facială constă din:

— acrocefalie cu aspect de pseudocraniostenoză ;

— bose frontale evidente ; asimetrie facială ;

— fante palpebrale antimongoloide ; ptoză palpebrală ;

— hipertelorism moderat ;

— nas acvilin, cu narine mici ;

— urechi malformate sau jos implantate ;

— implantare joasă a părului în regiunile frunții și cefei ;

— dentiție distrofică, malimplantată (în special dinții incisivi și canini) ;

— boltă palatină ogivală ;

— bride gingivo-labiale superioare.

Dismorfia extremităților se manifestă prin :

— la mîini : brahidactilie uni- sau bilaterală ; clinodactilie radială ; sindactilie membranoasă sau osoasă ; anomalii ale dermatoglifelor : triradius axial în poziția t′ ; creste și turbioane digitale ; absența figurilor la eminențele tenară și hipotenară ;

— la picioare : sindactilie ; oasele tarsului îngroșate ; halux valgus.

Alte anomalii asociate inconstant :

— oculare : stenoza canalului lacrimal ; malformația papilei ; ectopia cristalinului ; atrofia optică ;

— renale : rinichi polichistic ; nefropatie tubulo-interstițială ; duplicare pielo-renală ;

— genitale : criptorhidie ;

— digestive : imperforație anală ;

— psihice : retard mintal ;

— otice : hipoacuzie ;

— osoase : vertebre fuzionate ; spina bifida.

Sindromul Saethre-Chotzen se aseamănă cu boala Cruzon și mai ales cu sindromul Papillon Leage-Psaume (vezi acest sindrom).

Examenul radiologic al craniului pune în evidență sinostoza suturii sagitale și prezența de numeroase amprente digitiforme pe calota craniană.

La nivelul extremităților se constantă brahisindactilie, brahimetacarpie, clinodactilie, halux valgus uni- sau bilateral.

Etiopatogenia nu este suficient lămurită.

Sindromul Saethre-Chotzen face parte din capitolul de patologie osteoarticulară denumit osteodisplazii, ca o varietate destul de frecvent întîlnită de acrocefalosindactilie (tip III). S-a dovedit că transmiterea ereditară a sindromului se face după modul autosomal dominant, cu penetranță crescută, dar cu expresivitate variabilă ; aceasta explică existența în familia bolnavului a unor membri care prezintă unele anomalii minore (craniene sau ale extremităților), pe care le prezintă și bolnavul (forme incomplete de boală).

Riscul de recurență al sindromului, în familia bolnavului, este de 50%.

Evoluția și prognosticul sînt în general bune, datorită lipsei caracterului progresiv al anomaliilor sindromului ; ceea ce poate modifica prognosticul bolii este retardul psihic, care-i poate face în unele cazuri pe bolnavi dependenți sociali.

Tratament. Nu există un tratament specific. Dacă sînt absolut necesare, se pot face mici intervenții chirurgicale sau ortopedice, pentru a corecta anomaliile care împiedică o activitate cvasinormală.

Bibliografie

1. SAETHRE H — *Dtsch Z. Nervenheilk.*, 1931, 117, 533.
2. BARTSOCAS C. S., WEBER A. L., CRAWFORD J. D. — *J. Pédiat.*, 1970, 77, 267.
3. GARN S. M., HERTZOG K. P., POZNANSKI A. K., NAGY J. M. — *Radiology*, 1972, 105, 375.
4. FONTAINE G., VOULTOUREY-JENSEN P., TOURSEL F., WALBAUM R., FARRIAUX P. J. — *Ann. Pédiat.*, 1976, 23, 12, 777.

Sanctis — Caccione

În anul 1932 C. de Sanctis și A. Caccione descriu un sindrom rezultat din asocierea constantă a xerodermiei pigmentare cu idioția și, inconstant, cu alte anomalii. Acest sindrom este cunoscut și sub alte denumiri : *„idioție xerodermică Elsässer“*, *„sindrom idioție-xerodermică“*, *„xeroderma pigmentosum“*.

Simptomatologie.

Xerodermie pigmentară, manifestată încă de la vîrsta de sugar prin hiperpigmentație sub formă de pete (de tip efelide) de culoare cafenie, evidente vara și invizibile iarna, urmate uneori de apariția unor ulcerații care, cu timpul, se transformă în zone de atrofie cutanată ; localizările de predilecție a acestor pete pigmentare sînt părțile descoperite ale corpului (fața, mîinile, gîtul).

Idioție congenitală manifestată mai pregnant pe măsură ce copilul înaintează în vîrstă. Întîrzierea dezvoltării determină și întîrzierea vorbirii și tulburări comportamentale serioase ; cu timpul, acestea se pot ameliora.

Alte anomalii asociate inconstant :

— surditate congenitală ;

— hipotrofie staturală (nanism armonic) ;

— hipoplazie genitală ; penis mic ; hipoplazia scrotului și testiculelor ;

— defecte de coordonare a mișcărilor și diminuarea reflexelor osteotendinoase.

Radiografia craniană evidențiază șaua turcească foarte mică (în comparație cu mărimea normală, la vîrsta respectivă).

Etiopatogenie. Etiologia nu este precizată ; se presupune că o tulburare în metabolismul porfirinei (întîlnită la unii bolnavi) ar determina dezvoltarea insuficientă a glandei hipofize şi a cerebelului. Această ipoteză ar putea explica manifestările neuropsihice ale bolnavilor, dar nu şi xerodermia pigmentară, a cărei explicaţie nu este deocamdată, nici în stadiul de supoziţie. Deşi admis, caracterul transmisibil genetic nu a fost demonstrat suficient. Faptul că în familia bolnavului mai mulţi membri prezintă pigmentaţie cutanată asemănătoare cu a bolnavului — dar de intensitate mai redusă — sugerează transmiterea anomaliei genetice după modul autosomal dominant.

Evoluţia şi prognosticul sînt nefavorabile, deoarece în cele mai multe cazuri, după o evoluţie de cîţiva ani, apare o keratoză cutanată segmentară sau generalizată. În unele cazuri, procesul de keratoză poate suferi o degenerescenţă carcinomatoasă.

Tratamentul, în stadiul actual al cunoştinţelor, este inoperant.

Bibliografie

1. SANCTIS (de) C., CACCIONE A. — *Riv. sper. freniatr.*, 1932, 56, 269.
2. FEIGHIN M. (sub redacţia) — Lexicon de simptome şi sindroame (traducere), Ed. Medicală, Bucureşti, 1967, 186.
3. REED M. B. — *Arch. Derm.*, 1965, 91, 224.
4. VULCAN P. — Semne şi simptome cutanate în patologia generală, Ed. Medicală, Bucureşti, 1972, 129.

Savin

Descris în anul 1956, de către Savin, sindromul care de atunci îi poartă numele, reprezintă asocierea constantă a unor simptome clinice: ihtioză, distrofie corneeană şi manifestări alergice poliforme.

Simptomatologie.

Ihtioza cutanată, ca leziune specifică copilului mare şi adultului, constă din acoperirea pielii cu scuame uscate ce seamănă cu „solzii de peşte" sau cu o „carapace". Pielea devine uscată şi aspră, acoperită de scuame mici de culoare cenuşiu-gălbuie, uşor de îndepărtat prin frecare, între scuame apărînd numeroase fisuri mici. La nou-născut, anomalia cutanată se manifestă într-un mod asemănător dermatitei exfoliative, apărînd numeroase bule voluminoase, urmate de detaşarea pielii.

Leziuni distrofice corneene, constînd fie din îngroşarea ei nodulară, cu aspect neuniform, fie din apariţia unor exulcerări, ambele tipuri de leziuni ducînd la apariţia tulburărilor de vedere.

Manifestări alergice poliforme: cutanate (eritem; prurigo; edeme alergice), respiratorii (coriză spasmodică), hematologice (eozinofilie).

Etiopatogenie. Etiologia nu este cunoscută. Sindromul are caracter ereditar şi familial, transmiterea sa fiind legată de sex (mama, indemnă, transmite tara numai la băieţi).

Tratament eficient nu există.

Bibliografie

1. FANCONI G., WALLGREN A. (sub redacţia) — Manual de pediatrie, ediţia a VII-a (traducere), Ed. Medicală, Bucureşti, 1965, 318.
2. RAVAULT P. M. — Syndromes en ophtalmologie, Ed. Doin-Doren, Paris, 1970, 318.

Schäfer

În anul 1925 E. Schäfer descrie un sindrom clinic rezultat din asocierea unor anomalii de origine ectodermică (leziuni cutanate de diskeratoză) cu cataracta congenitală. Sindromul este cunoscut şi sub denumirea de *„diskeratoză congenitală“*, *„polidisplazie ectodermică ereditară“* sau *„sindrom Siemens-Schäfer“*.

Simptomatologie.

Leziuni cutanate de diskeratoză, manifestate clinic prin : keratoză palmo-plantară ; hiperhidroză.

Cataracta congenitală, uni- sau bilaterală.

Se mai asociază în mod inconstant, cu nanism, determinat de o întîrziere în dezvoltarea pondero-staturală, mai ales în perioada de sugar şi copil mic. Prin simptomatologia sa cutaneo-mucoasă, sindromul Schäfer se apropie mult de sindromul Hanhart, de care diferă însă, avînd în plus ca simptom constant cataracta congenitală.

Etiopatogenie. Etiologia sindromului Schäfer este necunoscută dar se crede că se datorează în principal unei anomalii în dezvoltarea structurilor ectodermice şi că are caracter congenital.

Tratament eficient nu există.

Bibliografie

1. SCHÄFER E. — *Arch. Dermat. Syph.*, 1925, nr. 148, 425.
2. LEIBER B., OLBRICH G. — *Die klinischen Syndrome*, Band I, Ed. Urban şi Schwarzenberg, München-Berlin-Viena, 1966, 641.
3. RUSSU G. — Boli şi sindroame cu nume proprii, Ed. Junimea, Iaşi, 1976, vol. II, 383.

Scheie

Din grupul mucopolizaharidozelor, Scheie izolează o formă clinico-biologică cu caractere distincte genetice, datorată unei tulburări a metabolismului sulfat-mucopolizaharidului şi manifestat clinic prin numeroase anomalii oculare, cranio-faciale, scheletale şi prin anomalii biochimice caracteristice.

Această anomalie metabolică poartă astăzi numele de *„sindrom Scheie“*, *„sindrom Scheie-Ullrich“*, *„tezaurismoza cu sulfat B condroitină“*, *„oligofrenia polidistrofică“* sau *„mucopolizaharidoza de tip V“*.

Simptomatologie. Se descriu forme clinice fruste, în care diagnosticul este dificil din cauza sărăciei în semne clinice şi a rarităţii acestor cazuri, precum şi forme clinice complete, în care simptomatologia este evidentă, fie de la naştere fie după aceea.

Anomaliile oculare constituie semnul cel mai evident clinic şi constant al sindromului, manifestat în majoritatea cazurilor prin opacifierea bilaterală (excepţional unilaterală) a corneei, prezentă de la naştere, dar evidentă după cîteva luni de viaţă. Mai rar, bolnavii pot prezenta retinită pigmentară sau coreoretinită.

Anomalii cranio-faciale :

— boltă palatină ogivală ;

— gură mare ;

— prognatismul mandibulei ;

— urechi mici sau normal conformate, dar cu hipoacuzie (în numeroase cazuri).

Anomalii scheletale :

— nanism discret sau sever, prin scurtimea membrelor și a coloanei vertebrale ;

— miini în formă de „gheară“, prezentînd semnul „tunelului carpian“ ;

— picioare scurte cu halux valgus ;

— pseudartroze cu limitarea mișcărilor articulare, în perioada școlarizării.

Alte anomali asociate inconstant :

— hirsutism ;

— hepatosplenomegalie moderată ;

— anomalii valvulare, în special insuficiență valvulară aortică ;

— întîrzierea dezvoltării psihice, extrem de rar întîlnită și chiar atunci destul de discretă (fapt ce infirmă justețea denumirii de „oligofrenie polidistrofică“, sub forma în care apare în multe publicații acest sindrom).

Examenele de laborator pun în evidență două anomalii biochimice caracteristice sindromului :

— deficit sanguin în alfa-1-iduronidază ;

— eliminare urinară crescută a mucopolizaharidelor de tipul dermatan-sulfatului și parțial și de heparitin-sulfat.

Etiopatogenie. Sindromul Scheie reprezintă o afecțiune metabolică legată de o tulburare genetică în metabolismul mucopolizaharidelor, ceea ce antrenează totodată eliminarea urinară crescută a acestora și o acumulare intracelulară de sulfat B condroitină, realizînd o formă tipică, clinică de supraîncărcare, de tezaurizare a mucopolizaharidelor. Enzima deficitară ar fi alfa-1-iduronidază, în a cărei lipsă, se acumulează în exces în țesuturi și viscere sulfatul de B condroitină.

Se consideră că procesul patogen intim se petrece la nivel lizozomal (la nivelul metabolismului intralizozomal al mucopolizaharidelor).

Transmiterea ereditară a tarei genetice se face după modul autosomal recesiv. S-au descris recent și cazuri cu incidență familială. Deoarece se constată o mare asemănare între sindromul Scheie și maladia Hurler (tipul I de mucopolizaharidoză), se presupune că mutația genetică se produce pe același locus cromozomal.

Evoluția este îndelungată ; prognosticul devine sever numai în cazul accentuării tulburărilor cardiovasculare determinate de valvulopatia aortică.

Tratament. Defectul genetic metabolic nu poate fi corectat. În schimb transplantul de cornee, în cazul opacifierii totale, poate fi o soluție salutară pentru bolnav, deși s-au constatat și recăderi postoperatorii.

Bibliografie

1. COMPINSCHI R., HAYE C. — *Bull. Soc. Ophtalm. (Paris)*, 1964, 4 biss, 238.
2. COURPATIN-SHOB A., MINOUNI M., LESTRADET H. — *Ann. Pédiat.*, 1975, 22, 11, p. 779.
3. RUSSU G. — Boli și sindroame cu nume proprii, Ed. Junimea, Iași, 1976, vol. II, p. 385.
4. GEORMĂNEANU M. — Patologie indusă terapeutic, Ed. Medicală, București, 1978, p. 216.

Scheutauer — Pierre Marie — Sainton

Sindromul cunoscut astăzi sub numele de Scheutauer-Pierre Marie-Sainton, descris inițial, dar parțial, de către Scheutauer în anul 1871 și, ulterior, în 1897 completat de Pierre Marie și Sainton, este definit ca o disostoză cleido-craniană. De atunci, în literatura medicală, acelaşi sindrom apare sub foarte numeroase denumiri, şi anume : *„sindrom Hultkrantz“*, *„disostoza generalizată Heneda“*, *„displazia osteodentară Jackson“*, *„disostoza cleido-craniană ereditară“*, *„disostoza cleido-cranio-digitală Jansen“*, *„disostoza cleido-cranio-pelviană Cruzon“* şi *„distrofie osteo-dentară“*.

Simptomatologie.

Discranie cu numeroase şi variate anomalii cranio-faciale :

— brahicefalie sau platicefalie ; bose parietale şi frontale proeminente, craniul părînd mărit de volum ;

— persistenţa fontanelelor pînă la vîrsta adultă şi întîrzierea osificării suturilor craniene ;

— hipoplazia oaselor maxilare ; boltă palatină ogivală ; anomalii dentare de formă şi număr ;

— întîrzierea osificării şi anomalii ale nucleilor de creştere.

Agenezie claviculară uni- sau bilaterală : umerii sînt strînşi, aplecaţi în faţă, ca urmare a unor inserţii musculare defectuoase ; în alte cazuri este o aplazie numai a porţiunii medii a claviculei.

Alte anomalii asociate inconstant sînt :

— întîrzierea apariţiei dentiţiei (atît cea temporară cît şi cea definitivă) ;

— anomalii scheletice : defecte de osificare a arcurilor vertebrale ; cifoscolioză ; scurtarea şi lărgirea falangelor medii şi terminale ale degetelor, atît de la mînă cît şi de la picior ; întîrzierea osificării pelviene, mai ales în zona oaselor pubiene ; absenţa ramurilor ischiopubiene ; manifestări diverse de cardio-distrofie sau de artogripoză ;

— hiperlaxitate ligamentară, mai ales la membrele inferioare ;

— anomalii oculare : exoftalmie şi aspect „antimongoloid“, prin anomalii ale fantei palpebrale.

Etiopatogenie. Cauza anomaliilor acestui sindrom ar constitui-o apariţia unor mutaţii genetice, sub influenţa unor factori care rămîn încă necunoscuţi.

Consecinţa acestor mutaţii genetice ar fi tulburarea osificării, cu precădere a celei desmale (clavicule, bolta craniană) începînd din luna a II-a de viaţă fetală.

În cele mai multe din cazurile descrise s-a dovedit caracterul familial, cu transmiterea ereditară autosomal dominantă ; în afara acestora însă, au fost observate şi cazuri cu apariţie spontană, fie ca efect al unor mutaţii genetice spontane, fie că acestea ar fi de fapt fenocopii.

Evoluţia este în general bună, deoarece anomaliile nu au tendinţă evolutivă şi nici tendinţă mare spre complicaţii.

Prognosticul este în general rezervat datorită asocierii multiplelor anomalii constituţionale, care afectează unele funcţii importante ale organismului, dintre care cea mai sever afectată este respiraţia, datorată deformării cutiei toracice.

Tratament eficace nu există.

Bibliografie

1. SCHEUTHAUER G. — *Menschen. Allg. Wiener med. Ztg.*, 1871, 16, 293.
2. LEIBER O., OLBRICH G. — Die klinischen Syndrome Band I, Ed. Urban şi Schwarzenberg, München-Berlin-Viena, 1966, 643.
3. AXENTE A., IANCU TH., AXENTE I. — *Pediatria*, 1969, I, 23.
4. BURDEA M., WEXLER T., NEGRESCU D. — *Pediatria*, 1974, 5, 425.
5. GEORMĂNEANU M. — Patologie indusă prenatal, Ed. Medicală, Bucureşti, 1978, 405.

Schwartz — Jampel

În anul 1962 O. Schwartz împreună cu J. Jampel descriu la doi fraţi un sindrom miatonic particular, asociat cu nanism, dismorfia feţei şi anomalii scheletale.

Descrierea completă a sindromului a fost făcută abia 3 ani mai tîrziu de către D. Aberfeld. Sindromul Schwartz-Jampel mai apare în literatura medicală şi sub alte denumiri : *„condrodistrofie miatonică“*, *„distrofia osteocondro-musculară“* sau *„sindrom Schwartz-Jampel-Aberfeld“*.

Simptomatologie.

Deficit statural constant dar cu viteză de creştere normală în primul an de viaţă. Deficitul statural, prezent de la naştere, se accentuează după primul an de viaţă şi se datorează probabil unei anomalii a receptorilor osoşi în cadrul condrodistrofiei.

Dismorfie facială, creînd un facies caracteristic, părînd că faţa bolnavului se află în permanentă contracţie musculară, la care se mai adaugă:

— blefarofimosis ; fante palpebrale mici în ambele sensuri, prin contracţia permanentă a muşchilor orbiculari ai pleoapelor ;

— microstomie ; gura puţin mobilă, cu menton proeminent ;

— boltă palatină ogivală ; voce nazonată ;

— microretrognatism ;

— frunte înaltă, cu pliuri orizontale accentuate ; prin toate aceste anomalii, faţa bolnavului seamănă cu „faţa de bătrînă ridată“, cu un „surîs contractat“, cu o „impresie de tristeţe“ sau cu un „facies de marionetă“ ;

— implantarea joasă a părului în regiunea cefei ;

— urechi malformate şi jos implantate.

Anomalii scheletale :

— gît scurt prin scurtimea coloanei cervicale şi prin platispondilie ;

— trunchi anormal de scurt ;

— protruzia sternului în faţă ;

— cifoză dorsală sau cifoscolioză ; deformarea corpurilor vertebrale ;

— rotaţia exterioară a membrului inferior ; tibie incurbată ; asimetrie în lungimea segmentelor antebraţului sau gambei ;

— deformaţia falangelor ;

— coxa vara ;

— displazia acetabulului (aplatizat şi neregulat) ;

— capul femural lărgit ; luxaţie congenitală de şold ;

— bazin de formă triunghiulară.

Sindrom miatonic, prezent sub forma unor anomalii musculare difuze, unele prezente încă de la naştere, altele evidenţiate pe parcurs :

— hipomimia feţei, prin contracţie permanentă a musculaturii ;

— hipertrofii musculare ale toracelui şi membrelor, realizînd aspectul „herculean“ al acestor copii ;

— hipertrofia centurii scapulare şi a membrelor superioare, conferind bolnavilor o conformaţie „atletică“ ;

— în alte cazuri se constată, dimpotrivă, o atrofie relativă a musculaturii gîtului, trunchiului şi membrelor inferioare ;

— fatigabilitate şi contracturi dureroase la nivelul şoldului ;

— mişcări pasive şi active limitate ; tulburarea staticii în repaus ortostatic sau în mers, deşi nu există anomalii osoase sau articulare ;

— contracturile musculaturii jgheaburilor vertebrale, care duc la deformări (cifoze, scolioze) ale coloanei vertebrale.

Alte anomalii asociate inconstant :

— oculare : subluxaţia cristalinului ; strabism; miopie ; microoftalmie ; cataractă juvenilă ;

— tegumente subţiri şi uscate ; ţesut celular subcutan redus ;

— abdomen proeminent cu hernii numeroase ;

— incontinenţa vezicală sau/şi anală ;

— retard psihic moderat ;

— hiperpirexie malignă, prin tulburarea severă a termoreglării (descrierea recentă a lui R. A. Seay şi colab., 1978), stare ce se accentuează în caz de anestezie generală (făcută în vederea unor intervenţii chirurgicale pe care le necesită bolnavul).

Examenele de laborator sînt normale.

Electromiografia demonstrează, în toate cazurile, că anomalia de bază este miatonia şi nu miopatia sau neuro-miopatia, deoarece viteza de conducere este normală.

După contracţia voluntară sau provocată prin percuţia sau ciupirea unui muşchi, se instalează o perioadă de relaxare lentă, cu descărcări electrice de înaltă frecvenţă (între 50—150 Hz) mono- sau bifazice ; durata acestor descărcări se poate prelungi pînă la cîteva minute după încetarea stimulării muşchiului respectiv.

Examenul anatomopatologic al muşchiului permite constatarea similitudinii leziunilor structurale şi ultrastructurale din sindromul Schwartz-Jampel, cu cele din paralizia periodică cu diskaliemie.

Biopsia musculară şi examinarea la microscopia electronică evidenţiază fibroza moderată, ca proces general, în care unele fibre sînt normale. Ceea ce este particular acestei afecţiuni, este existenţa unor vacuole mari, cu conţinut granular sau floconos şi cu o membrană simplă, în fibrele musculare.

Etiopatogenia nu este precizată. Ca încadrare nozologică, sindromul Schwartz-Jampel a fost trecut în rîndul sindroamelor miatonice ale copilului, despre care nu se cunosc multe date etiologice şi nici chiar patogenice. Se ştie, însă, că sindromul se transmite ereditar după modul autosomal recesiv şi că are caracter net familial, dovedit în 11 din cele 18 cazuri publicate în literatură pînă în anul 1977 (după cercetările lui C. Desbois şi colab.). Bolnavii din cele 6 familii în care s-au înregistrat cele 11 cazuri sînt fraţii, niciodată părinţii ; consanguitatea parentală pare să aibă un rol important în incidenţa sindromului la descendenţi (dovedit cel puţin în 2 familii). Frecvenţa sindromului este mare în rîndul copiilor, cunoscîndu-se astăzi 17 cazuri, iar la adult un singur caz; nu există diferenţă de repartiţie a cazurilor între cele două sexe. Din punct de vedere patogenic, ar fi posibil ca factorul (sau factorii ?) patogen care produce iniţial alterarea funcţională şi ulterior şi organică a musculaturii să producă atît hipertrofie cît şi hipotrofie musculară, ambele stări reprezentînd stadii succesive evolutive ale aceleiaşi afecţiuni. Atrofice sau hipertrofice, masele musculare au consistenţă crescută, din cauza contracturii permanente, caracteristică miatoniei în general. Sînt necesare încă multe cercetări pentru elucidarea etiopatogenezei acestui sindrom care, prin raritatea sa, a împiedicat desfăşurarea unei mai ample şi complexe cercetări (electrofiziologice, biochimice, histoenzimologice).

Numeroase dismorfii aseamănă sindromul Schwartz-Jampel cu sindromul Noonan (vezi acest sindrom) şi cu maladia Marquio, iar miatonia îl apropie de boala Debré-Semelaigne (care de fapt nu se însoţeşte de o miatonie autentică), de paralizia familială periodică diskaliemică (miatonia apare în crize, în special la frig şi atinge în special musculatura limbii şi orbicularii pleoapelor) şi de sindromul Cornelia de Lange (vezi acest sindrom).

Evoluţia şi prognosticul sînt severe din cauza progresivităţii tulburărilor osteo-musculare ; mişcarea şi staţionarea devin din ce în ce mai obositoare şi chiar dureroase, imobilizînd, cu timpul, bolnavul la pat. Tulburările musculare sînt relativ stabile, în unele cazuri constatîndu-se chiar involuţia sindromului miatonic. Rareori se instalează atrofii musculare ireversibile, la rădăcina membrelor.

Tratamentul este numai simptomatic, urmărind combaterea durerilor şi contracturilor musculare, prin analgeticele obişnuite (algocalmin, acid acetilsalicilic, aminofenazonă) sau miorelaxante (midocalm) ; procainamidă şi difenilhidantoină, pentru a ameliora activitatea motorie musculară.

Bibliografie

1. SCHWARTZ O., JAMPEL R. — *Arch. Ophtal.*, 1962, 68, 52.
2. ABERFELD D., INTERBUCHNER C., SCHNEIDER M. — *Brain*, 1965, 88, 313.
3. SAADAT M., MOKFI H., VAKIL H., ZIAI M. — *J. Pédiat.*, 1972, 81, 348.
4. FEREIRA C. N., DA COSTA G. G., MARQUES A. D. — *Bordeaux médical*, 1973, 6, 1 777.
5. FOWLER W. M., LAYZER R. B., TAYLOR R. G., EBERLE E. D., SIMS G. E., MUNSAT T. L., PHILIPART M., WILSON B. W. — *J. Neurol. Sci.*, 1974, 22, 127.
6. SEAY R. A., ZITER A. F. — *J. Pédiat.*, 1978, 93, 1, 83.

Seckel

Iniţial Seckel şi ulterior Wirchow descriu un sindrom clinic nou, caracterizat prin asocierea constantă a nanismului cu facies caracteristic de „cap de pasăre“, a oligofreniei şi inconstant cu numeroase alte anomalii.

Sindromul este cunoscut atît sub denumirea de *„sindrom Seckel“* cît şi de *„sindrom Wirchow-Seckel“* sau de *„nanism cu cap de pasăre“*.

Simptomatologie.

Nanismul armonic. Încă de la naştere, copiii prezintă greutate mică şi deficit statural, dovedind prin aceasta că nanismul are totdeauna debut intrauterin. Se accentuează cu vîrsta dar păstrează totdeauna proporţia între segmentele organismului.

Facies caracteristic cu aspect de „cap de pasăre“, conferit de numeroasele anomalii ale masivului cranio-facial :

— microcefalie cu fruntea mică ;

— micrognatism şi retrognatism ;

— nas în „cioc de pasăre“ sau „cioc de papagal“ ;

— protruzia globilor oculari (exoftalmie bilaterală) ;

— urechi mici, jos implantate, nelobulate ;

— boltă palatină ogivală ; fisură palatină (rar) ;

— dinţi distrofici, cu hipoplazia smalţului ; oligodonţie.

Întîrziere psihomotorie : retardul mental variază de la caz la caz, de cele mai multe ori mergînd pînă la oligofrenie.

Şi din punct de vedere neurologic bolnavii prezintă o serie de deficienţe :

— hiporeflexivitate osteotendinoasă ;

— hipotonie şi, cu timpul, şi hipotrofie musculară, determinînd mers spastic „de pasăre“.

Anomalii scheletale :

— torace carenat ;

— hiperlordoză lombară ;

— semianchiloza coatelor și genunchilor ;

— luxația congenitală a șoldului sau a capului radial ;

— clinodactilia degetului V de la mînă ; distanțarea exagerată a degetelor I și II de la picior ; sindactilii ; anomalii ale dermatoglifelor.

Alte anomalii asociate inconstant :

— decolare retiniană bilaterală de tip fibroplazie retrolentală ;

— organe genitale externe subdezvoltate ;

— criptorhidie uni- sau bilaterală.

Examenele radiologice confirmă existența anomaliilor osteo-articulare suspectate la examenul semiologic al bolnavului. În plus, indică o serioasă întîrziere în maturarea osoasă, diferența între vîrsta cronologică și cea de maturație osoasă fiind de cîțiva ani.

Etiopatogenia nu este lămurită. Se crede că sindromul Seckel s-ar datora unor alterări cromozomale produse prin „crossing-over"-uri multiple, anomalie genetică transmisă, probabil, după modul autosomal recesiv. Incidența sindromului în populația generală este extrem de redusă ; pînă în anul 1977, se cunoșteau doar 35 cazuri publicate, toate la copii.

Evoluția este în general satisfăcătoare, datorită caracterului neevolutiv al anomaliilor sindromului, dar *prognosticul* este întunecat în cazurile în care deficitul psihic este sever, făcînd bolnavul greu adaptabil vieții sociale.

Tratament. Nu există un tratament etiopatogenic eficient. În unele cazuri se pot efectua corectări chirurgicale ale unor anomalii care împiedică vederea, alimentația sau mersul normal.

Se recomandă frecventarea, de către copiii bolnavi, a unor școli ajutătoare, diferențiate.

Bibliografie

1. VERGES A., DHERMY P., COSSON C. — *Arch. Ophtal. (Paris)*, 1966, 26, 4, 355.
2. PROSPERI P., RICOTTI-CHESSA G. — *Minerva Pédiat.*, 1975, 27, 40, 2 230.
3. AMICI G., RICARDI C. — *Minerva Pédiat.*, 1977, 29, 35, 2 077.
4. GEORMĂNEANU M. — Patologie indusă prenatal, Ed. Medicală, București, 1978, 609.
5. BREZINA ZD. — *Kinderärztl. Praxis.*, 1978, 46, 4, 190.

Sedlačkova

În anul 1955 cercetătoarea cehă E. Sedlačkova descrie un nou sindrom clinic în sfera oto-rino-laringologică a copilului, constînd din asocierea rinofoniei „aperta", cu hipoplazia musculaturii feței și a orificiilor craniofaciale. Din momentul descrierii, sindromul poartă numele fie al autoarei, fie pe cel de *„sindrom al vălului scurt congenital".*

Simptomatologie

Rinofonie deschisă („aperta"), datorată hipodezvoltării congenitale a vălului palatin. La inspecție, vălul palatin pare paretic, realizînd pseudopareza caracteristică sindromului. Vocea bolnavului este neclară, greu de înțeles de anturajul bolnavului.

Hipoplazia musculaturii feței, evidentă în cele mai multe cazuri, încă de la naștere. Hipoplazia musculară determină hiponimia și faciesul inexpresiv : trăsăturile feței sînt șterse, faciesul asimetric prin asimetria șanțului nazolabial, realizînd aspectul unei paralizii faciale, deși în realitate nu este vorba de o asemenea tulburare neurologică.

Hipoplazia orificiilor craniofaciale :

— fante palpebrale mici, oblice ; hipertelorism ;

— piramida nazală lărgită la rădăcina nasului ; narine foarte înguste ;

— buza superioară scurtă, trasă în sus ;

— urechi malformate (în formă de pîlnie), de mari dimensiuni dar cu conduct auricular extern foarte strîmt.

Anomalii auditive constînd, după descrierea autoarei, în hipoacuzie de intensitate ușoară și numai excepțional medie.

În ultimii ani (C. Bogdan, 1975) s-au publicat cazuri la copii sub 6 ani, în care principalul semn clinic pentru care s-au prezentat bolnavii la medic a fost surdomutitatea; căutate în mod sistematic, au fost descrierea autoarei, din hipoacuzie de lalte semne clinice ale sindromului Sedlačkova.

Anomalii asociate inconstant :

— sindactilii ;

— clinodactilie sau contractura permanentă a degetelor ;

— luxația congenitală a șoldului ;

— criptorhidie.

Etiopatogenie. Se admite astăzi că sindromul Sedlačkova este o disembrioplazie, produsă prin anomalii de dezvoltare a mezodermului, determinată de intervenția nocivă a unor factori patogeni diverși (chimici, fizici sau neprecizați) asupra embrionului, în primele 2 luni de gestație.

Se explică existența unor anomalii la organe atît de diferite (craniofaciale și scheletale) prin afectarea mezodermului pe zone întinse. Anomaliile vălului palatin și ale mușchilor feței se datorează originii embrionare comune, acești mușchi derivînd din cel de al doilea arc branhial.

Rinofonia se datorează unei insuficiențe de închidere rino-faringiană în timpul fonației, prin insuficienta dezvoltare congenitală a palatului moale, derivînd și el tot din mezoderm.

Pareza disociată a musculaturii vălului palatin (evidentă numai în timpul vorbirii, nu și al deglutiției) se datorează dublei inervații a acestei musculaturi :

— în timpul vorbirii mișcările vălului sînt realizate prin intervenția nervului facial ;

— în timpul deglutiției, prin intervenția nervilor glosofaringian și vag.

Evoluția este în general favorabilă, existînd posibilitatea ca în cazurile severe să se intervină chirurgical pentru corectarea unor anomalii, făcînd posibilă bolnavilor o activitate normală.

Tratamentul este foniatric, chirurgical sau concomitent și chirurgical și foniatric.

Cînd deficiența vălului palatin nu este prea accentuată, rinofonia deschisă se poate corecta prin tratament foniatric.

În cazurile cu văl palatin foarte scurt, se începe printr-un tratament foniatric susținut și apoi se face velo-faringo-fixație cu pedicul superior, după care se continuă cu același tratament foniatric.

Dacă orificiile feței (narine, conducte auditive externe) sînt prea strîmte, așa încît să tulbure funcția respiratorie sau auzul, se poate interveni chirurgical, prin plastii și corectări anatomice ale anomaliilor existente.

La toți acești bolnavi, adeno-amigdalectomia este în general contraindicată, deoarece aceasta poate accentua și mai mult tulburările de fonație ; cu toate acestea, în situații bine precizate (focar de infecție amigdalian, R.A.A. etc.), se poate totuși efectua această intervenție printr-o tehnică mai conservatoare.

Bibliografie

1. SEDLAČKOVA E. — *Čas. Lěk. Čes. (Praga)*, 1955, 94, 47.
2. SEDLAČKOVA E., VRTIČKA K. — *Čs. Pediat. (Praga)*, 1964, 19, 239.
3. SEEMAN M. — Les troubles du langage chez l'enfant, Ed. Maloine, Paris, 1967.
4. BOGDAN C. — *Oto-rino-laringologia* (București), 1975, 20, 2, p. 81.

Selye

În anul 1950 H. Selye descrie tabloul clinic și bioumoral al răspunsului organismului la stimulii nespecifici exogeni sau endogeni. Autorul consideră că felul divers de a reacționa al organismului se datorează capacității glandelor suprarenale de a face față stărilor postagresive. Sindromul, cunoscut rareori sub denumirea de *„sindrom Selye"* și mai frecvent sub cea de *„sindrom de adaptare"* (denumire dată chiar de autor), mai este cunoscut și sub alte sinonimii : *„sindrom general de adaptare"*, *„sindromul de stress"*, *„sindrom nespecific de stress"*, *„reacția oscilantă postagresivă Laborit"*.

Simptomatologie. Sindromul Selye, fiind o noțiune mai mult fiziopatologică, cu repercusiuni imediate asupra homeostaziei organismului, simptomatologia sa este greu de identificat și de separat de cea a cauzei declanșatoare.

Etiopatogenie. Numeroși factori etiologici pot declanșa apariția sindromului de adaptare. Dintre aceștia, rețin atenția :

— factorii fizici : frigul, căldura, variațiile brusce meteorologice ;

— factorii infecțioși : infecțiile severe bacteriene, virotice ;

— factorii toxici : intoxicații chimice, medicamentoase ;

— factorii psihici : emoții violente, pozitive, dar mai ales negative ;

— factorii endocrini : hipersecreție (prin diverse mecanisme de stimulare endocrină) de hormoni ;

— factorii traumatici : stări de șoc posttraumatic, postoperator, posthemoragic.

Organismul reacționează la aceste tipuri variate de agresiune printr-un complex de măsuri de apărare din partea unor aparate și organe cu funcții vitale în economia organismului. Reglarea și coordonarea acestora se realizează pe cale neuroendocrină, stimulul primar plecînd de la hipotalamus în jos către glandele suprarenale (prin așa-numitul „ax talamo-hipofizo-suprarenal").

Sindromul Selye este condiționat de echilibrul dintre ACTH și glicocorticoizi, pe de o parte, hormonul somatotrop și mineralcorticoizi, pe de altă parte. Într-o fază incipientă, din glanda hipofiză sînt puse în circulație cantități importante de ACTH, care stimulează glandele suprarenale, producînd hipertrofia lor și eliberarea unor cantități crescute de hormoni glucocorticoizi și mineralcorticoizi. Selye consideră că eliminarea acestor hormoni (pe care-i denumește „hormoni de adaptare"), după o excitație deosebită sau un „stress", constituie un mod de reacție a organismului, denumit de el „sindrom de adaptare" sau „îmbolnăvire prin lipsă de adaptare".

Reacția organismului, ca răspuns la unele agresiuni de intensitate crescută, se desfășoară în trei faze :

1. faza catabolică (faza de alarmă) ;
2. faza anabolică (faza de adaptare) ;
3. faza de epuizare.

1. În prima fază a reacţiei postagresive — faza catabolică — se instalează retenţie de apă şi hiponatremie (prin migrarea Na$^+$ interstiţial şi chiar intracelular). Diureza scade paralel cu scăderea natremiei ; potasiul migrează din celule în sînge şi se elimină masiv prin urină ; creşte totodată şi eliminarea urinară de corticosteroizi. Modificarea permeabilităţii membranelor biologice, sub influenţa factorilor toxici endo- sau exogeni, determină apariţia hiperhidratării extracelulare şi deshidratare celulară (apa se pierde o dată cu potasiul). Se instalează o stare de acidoză metabolică şi glicogenoliză intensă.

2. În faza „anabolică“, de „redresare“, tulburările precedente revin la normal : creşte diureza, K$^+$ migrează înapoi în celule, gliconeogeneza devine activă iar permeabilitatea membranelor biologice redevine selectivă. Apar ca tulburări chimico-metabolice, în această fază : hipertensiunea arterială, hipertermia, hiperglicemia.

3. În faza de epuizare, bolnavul poate ajunge numai dacă nu s-a intervenit în timp util prin tratament adecvat, dacă intensitatea factorului agresor este deosebit de puternică sau dacă „terenul“ este foarte slab. Se instalează în această fază vasoconstricţie permanentă şi anoxie tisulară ; consecutiv acestora, apare acidoză metabolică gravă şi alterarea profundă a permeabilităţii membranelor biologice, cu caracter ireversibil. Acestor modificări bioumorale grave le urmează colapsul terminal ; încercările terapeutice în această perioadă sînt în genere ineficiente.

Examenul anatomopatologic evidenţiază hiperplazia suprarenalelor, involuţia aparatului limfatic, ulcere gastroduodenale şi hialinoză arteriolară.

Tratamentul va fi individualizat, în funcţie de faza în care se apreciază că se află bolnavul :

1. În prima fază, cea mai eficientă măsură terapeutică este administrarea apei şi a soluţiilor hidroelectrolitice (polielectrolitică izotonică), în raport aproximativ egal cu nivelul pierderilor.

2. În cea de a doua fază, este necesar să se corecteze eliminarea mare de K$^+$ din prima fază, administrînd bolnavului soluţii sau săruri de potasiu parenteral, iar dacă este posibil şi oral. Hemisuccinatul de hidrocortizon, administrat i.v. sau în perfuzie, poate contribui la ameliorarea stării clinice a bolnavului.

3. În faza de epuizare se încearcă (de multe ori fără succes) redresarea circulaţiei şi a tulburărilor metabolice, destul de compromise, prin continuarea administrării de soluţii hidroelectrolitice şi analeptice cardiovasculare.

Bibliografie

1. SELYE H. — The physiology and pathology of exposure to stress, Ed. Montreal, 1950.

2. LEIBER B., OLBRICH G. — Die klinischen Syndrome, Ed. Urban şi Schwarzenberg, München-Berlin-Viena, 1966, 8.

3. PELICIER J. — Guide psychiatrique pour le praticien, Ed. Masson, Paris, 1970.

4. IONESCU AMZA G. (sub redacţia) — Vademecum terapeutic, Ed. Medicală, Bucureşti, 1971, 926.

5. RUSSU G. — Boli şi sindroame cu nume proprii, Ed. Junimea, Iaşi, 1976, vol. II, 411.

Senear — Uscher

Sindromul descris în anul 1926 de către E. F. Senear și B. Uscher este caracterizat prin asocierea următoarelor leziuni dermatologice : bule pemfigoide, erupție eritematolupică a feței și dermatită cu aspect seboreic. Sindromul mai este cunoscut și sub denumirile : *„pemfigus eritematos“*, *„pemfigus seboreic“*, *„sindromul pemfigoid seboreic“*, *„pemfigusul Senear-Uscher“*.

Simptomatologie.

Eritemul feței este prima manifestare clinică a acestui sindrom. Apare sub forma unor placarde eritematoase, localizate la față (simulînd erupția lupusului eritematos). Uneori eritemul este acoperit de scuame și cruste moi și groase.

Dermatita cu aspect seboreic apare sub forma unor placarde acoperite de scuame și cruste groase, ușor detașabile, lăsînd epidermul erodat și zemuind.

Erupția buloasă apare mai tîrziu și se localizează de preferință pe trunchi, în axile, pe cap și la față. Bulele apar și dispar rapid. După uscare, lasă scuame și cruste rotunde, groase, de culoare galbenă-brună ; după căderea lor rămîn pete pigmentare.

Alte manifestări clinice asociate inconstant :

— semnele afectării stării generale sînt discrete (febră ; anorexie ; astenie) sau chiar lipsesc ;

— prurit cutanat sau senzație de „arsură“ locală.

Examenele de laborator evidențiază modificări necaracteristice ale unor constante biologice. Astfel se constată :

— anemie normo- sau hipocromă ;

— leucocitoză moderată ; eozinofilie importantă (10—25%) numai în puseul acut ;

— probe de disproteinemie ușor alterate ;

— proteinemie scăzută (mai ales pe seama reducerii serinelor) ;

— scăderea 17-cetosteroizilor urinari.

Anatomie patologică. Leziunea caracteristică, situată în stratul malpighian, este acantoliza. Celulele acantolitice întîlnite în număr mare în lichidul bulelor sînt total degenerate și au pierdut proprietatea de a se keratiniza. Unele celule sînt atît de modificate structural (mărite de volum, cu citoplasmă abundentă, nucleu mare, neregulat sau chiar mai mulți nuclei), încît seamănă destul de bine cu celulele neoplazice. Dermul este puțin afectat ; se constată totuși un discret edem și un infiltrat inflamator nespecific.

Etiopatogenia nu este lămurită. S-a încercat explicarea apariției acestui sindrom, prin acțiunea unor infecții virotice sau a unor factori toxici neidentificați încă, asupra organismului.

Sub acțiunea acestor factori se produc în organism perturbări enzimatice (exces de fermenți proteolitici — proteaze — în celulele epidermului sau inactivarea inhibitorilor acestor fermenți). Rezultatul acestor perturbări enzimatice este liza tonofibrilelor și alterarea celulelor malphighiene. Unele tulburări în metabolismul acizilor nucleici sînt responsabile, probabil, de apariția celulelor gigante, cu aspect monstruos, asemănător celulelor din procesele neoplazice.

Evoluția și prognosticul sînt de obicei favorabile.

Evoluția este în cele mai multe cazuri cronică (de ani de zile) cu remisiuni frecvente ; rareori evoluția este rapidă spre vindecare și numai excepţional evoluţia este gravă, cu sfîrşit letal.

Multe din cazurile de sindrom Senear-Uscher, cu evoluţie cronică, se transformă în pemfigus foliaceu sau vulgar, ceea ce face ca prognosticul să devină mai puţin favorabil.

Tratament.

Dietetic: alimentaţie bogată în proteine pentru a acoperi, cel puţin parţial, pierderile de proteine prin lichidul bulelor formate.

Medicamentos:

1. *General :*

— antibiotice cu spectru larg (preferabil tetracicline) pentru a combate sau preveni infecţiile supraadăugate ;

— hormoni corticosteroizi : dintre aceştia, steroizii fluoruraţi sînt cei mai activi asupra leziunilor cutanate ; cel mai eficace pare să fie Triamcinolonul, în doze de 1 mg/kilocorp/zi, oral, pînă la dispariţia leziunilor cutanate, după care se scade progresiv doza cu cîte 5 mg la fiecare 7 zile, pînă se ajunge la o doză limită de întreţinere (variabilă de la caz la caz) ; cu eficienţă mai redusă se poate administra şi prednisonul în doză de 1,5—2 mg/kilocorp/zi, timp de 7 zile ; dacă nu se observă nici o ameliorare, doza se poate dubla sau chiar tripla.

Cu tot efectul uneori spectacular al corticoterapiei, aceasta nu vindecă ci permite obţinerea unor remisiuni de lungă durată. În unele din cazurile cu evoluţie severă, medicaţia corticosteroidă se continuă ani de zile sau chiar toată viaţa, în ciuda efectelor secundare nedorite, care pot să apară ;

— medicaţie citostatică şi imunosupresivă (metotrexat, imuran), indicată pentru eventualitatea existenţei unei componente autoimune ;

— medicaţie anabolizantă (madiol, steranabol, dianabol, testosteron) ;

— medicaţie roborantă : clorură de calciu (oral) ; clorură de potasiu (oral) ; vitamine B_1, B_{12}, C, D_2 ; gamaglobulină standard soluţie 16%, 2 ml i.m., repetată la interval de 14 zile ; transfuzie de sînge.

2. *Local :*

— spălături locale cu soluţii antiseptice (soluţie rivanol, sau violet de genţiană 1%) ;

— aplicare locală de liniment oleocalcar cu antibiotice (neomicină, bacitracină, tetraciclină, vioform) ;

— aplicare de creme cu hormoni corticosteroizi.

Bibliografie

1. SENEAR F. E. — *Arch. Derm. Syph. N.Y.*, 1926, 13, 761.
2. LEIBER B., OLBRICH G. — Die klinischen Syndrome, Ed. Urban şi Schwarzenberg, München-Berlin-Viena, 1966, 653.
3. LONGHIN S., ANTONESCU ŞT., POPESCU A. — Dermatologie, Ed. Medicală, Bucureşti, 1971, 336.
4. **IONESCU AMZA G. (sub redacţia) — Vademecum terapeutic, Ed. Medicală, Bucureşti, 1971, 463.**

Shapiro — Williams — Plum

În anul 1969 Shapiro, împreună cu Williams şi cu Plum, descriu cazul unui copil ce prezenta o asociaţie, pe cît de rară, pe atît de ciudată, de simptome clinice — hipotermie spontană recidivantă, nanism şi encefalopatie convulsivantă — şi o anomalie morfologică a S.N.C., hipoplazia corpului calos.

Simptomatologia este destul de săracă, dar caracteristică şi evocatoare:

Hipotermia, semnul cardinal al sindromului, apare la bolnavi în mod spontan şi paroxistic, fără nici o explicaţie fiziopatologică. Valorile termice scad brusc sub 37°, fără oscilaţii în cursul zilei şi dispar după cîteva ore, pînă la cîteva zile, pentru a reapărea la intervale neregulate de timp.

Nanismul, de cele mai multe ori sever ; talia copilului la naştere este normală, dar odată cu înaintarea în vîrstă deficitul statural devine evident (în special în jurul vîrstei de 3—4 ani). Nanismul are caracter armonic şi se însoţeşte în cele mai multe cazuri şi de un deficit ponderal important.

Convulsii tonico-clonice, generalizate, rareori localizate la unele membre sau regiuni, apar spontan — fără a fi precedate de aură — şi se repetă la intervale neregulate.

Hipotonia musculară generalizată este evidentă din primele luni de viaţă, constituind adesea primul semn de boală, dar insuficient spre a orienta diagnosticul către acest sindrom.

Copilul stă în şezut foarte tîrziu, merge greu şi cu instabilitate mare în mers, dar toate aceste semne de hipotonie musculară diminuează după vîrsta de 5—6 ani.

Alte anomalii asociate inconstant :

— cranio-faciale : fontanele larg deschise ; suturi craniene dehiscente ; fisură labială sau labiopalatină ; anomalii dentare de formă şi număr;

— scheletale : spina bifida ; hemivertebre ;

— musculare : hernie ombilicală sau a liniei albe ;

— genitale : hipospadias ; epispadias.

Explorările radiologice, endocrinologice şi bioumorale nu constată modificări caracteristice.

Electroencefalograma indică modificări bioelectrice cerebrale nesistematizate : rare complexe undă-vîrf, trasee hipovoltate.

Examenul anatomo-patologic, în foarte puţinele cazuri cercetate, a arătat o hipoplazie importantă (niciodată însă aplazie) a corpului calos, fără nici o altă anomalie a S.N.C.

Etiopatogenia nu este precizată. Se afirmă că ar fi vorba de o tulburare disembrionară, survenită în primele 3 luni de gestaţie, deoarece o serie de malformaţii asociate inconstant în clinica sindromului Shapiro-Williams-Plum s-ar datora unei anomalii structurale a liniei mediane.

Encefalopatia, prin caracterul ei convulsivant, hipotonia musculară şi hipotermia ar reprezenta consecinţe ale multor tulburări în S.N.C., dintre care singura evidenţiată pînă în prezent ar fi numai hipoplazia corpului calos ; aceasta însă, singură, nu poate explica simptomatologia atît de variată a sindromului.

Cazurile clinice descrise sînt excepţionale ; numărul lor nu depăşeşte ordinul zecilor.

Evoluţia este în primii ani nefavorabilă, dar cu timpul boala se stabilizează şi chiar involuează parţial. Encefalopatia convulsivantă este cea care dictează severitatea prognosticului.

Tratament. Nu există un tratament etiologic şi nici patogenic. Singura terapeutică indicată este cea anticonvulsivantă, cu ajutorul medicaţiei uzuale (fenobarbital, diazepam, fenitoină), dar rezultatele nu sînt totdeauna bune, convulsiile dovedind în unele cazuri rezistenţă la tratament.

Bibliografie

1. DUTAN G., CARRIERE J. P., ROCHICCOLI P. — *Pédiatrie (Lyon),* 1975, 30, 2, p. 117.

Sharp

În 1972 C. G. Sharp izolează din marele grup al colagenozelor, un sindrom clinic care-i poartă numele, dar care apare în literatură și sub denumirea de *„boală mixtă a țesutului conjunctiv“*.

Simptomatologia este nespecifică, dar seamănă în mare cu cea a altor colagenoze. Starea febrilă poate reprezenta primul semn de boală ; ea este de obicei mare (39—40°), durînd cîteva zile sau cîteva săptămîni. La cîteva zile de la debutul stării febrile, se instalează progresiv o simptomatologie foarte variată :

— uscăciunea mucoasei bucale (cu jenă la deglutiție) și a celei conjunctivale (clipitul devine dificil și dureros) ;

— tulburări de motilitate esofagiană, cu disfagie ;

— tumefierea glandelor salivare și parotide, însoțită de durere locală ;

— dureri și tumefacții articulare discrete la degetele de la mîini și de la picioare (asemănătoare cu cele din artrita reumatoidă) fără a se ajunge la deformații importante articulare (ca în artrita reumatismală) ;

— adenopatii generalizate ; ganglionii nu ajung însă nicodată la dimensiuni mari, încît să simuleze o tumoare ganglionară ;

— tulburări circulatorii periferice la nivelul extremităților, realizînd aspectele de sindrom Reynaud, în unele cazuri atît de sever încît pot să ducă la leziuni ischemice și apoi de necroză a degetelor, în special la membrele inferioare ;

— tegumente uscate, atrofice, realizînd aspectul de sclerodermie sau de dermatomiozită ; tulburările de troficitate cutanată favorizează infecțiile și eczemele localizate în special interdigital sau la suprafețele de flexiune.

Inconstant se mai asociază :

— nevralgii în teritoriul trigemenului ;

— hepatosplenomegalie moderată ;

— serozită sinovială, pleurală sau pericardică ;

— tulburări renale : albuminurie ; hematurie micro- sau macroscopică.

Examenele de laborator prin investigațiile uzuale pun în evidență modificări comune cu cele ale altor boli de colagen :

— V.S.H. moderat sau foarte mult crescută ;

— anemie hipocromă și excepțional hemolitică ;

— probe de disproteinemie și aldolaze pozitive ;

— transaminaze crescute ;

— gamaglobulinele crescute ;

— factorul reumatoid prezent, în circa 50% din cazuri ;

— celulele lupice uneori prezente în sînge.

Alte investigații, în special cele imunologice, au caracter specific și ajută la precizarea diagnosticului :

— titrul anticorpilor antinucleari crescut ;

— prezența anticorpilor hemaglutinanți pentru antigenul nuclear (aflat în nucleii celulari sub formă solubilă, dar fără a li se cunoaște structura lor) ; acest antigen este sensibil la tripsină și ribonuclează și rezistent la dezoxiribonuclează, caractere biochimice prin care se conferă acestei reacții imunologice specificitate pentru sindromul Sharp, deosebindu-l astfel de toate celelalte colagene ; anticorpii hemaglutinanți sînt prezenți atît în puseul acut, cît și în fazele de remisiune ale bolii.

Etiopatogenia este nelămurită, cunoștințele în acest sens fiind cele generale în problema atît de controversată a bolilor de colagen.

Sindromul Sharp apare excepțional de rar la copil dar s-au citat cîteva cazuri chiar la vîrsta copilului școlar și chiar preșcolar ; deși apare la bolnavi de ambele sexe, predomină la bolnavii de sex feminin.

Evoluția și prognosticul sînt nefavorabile, ca și în celelalte boli de colagen, moartea survenind după 5—20 de ani de evoluție a bolii.

Tratamentul este numai patogenic și simptomatic.

Corticoterapia instituită precoce, în doze mari și pe timp îndelungat, poate da rezultate bune pentru moment, obținîndu-se remisiuni durabile ; recăderile sînt însă foarte frecvente și din ce în ce mai rezistente la tratamentul corticoterapic.

Rezultate mai bune, dar tot cu caracter paleativ, se obțin prin administrarea de imunosupresive sau de citostatice, singure sau asociate cu corticoterapia. Utilizarea lor trebuie să fie îndelungată iar efectele secundare sînt uneori nefaste pentru bolnavi, în special în ceea ce privește apărarea imună a organismului și hematopoieza.

Bibliografie

1. SHARP G. C., IRVIN W., TAN E. M., GOULD R. G., HOLMAN H. R. — *Amer. J. Med.*, 1972, 52, 2, 148.

2. SHARP G. C. — *Bull. rheum. Dis.*, 1974, 25, 9, 829.

3. ROSENTHAL M. — *Schweiz. med. Wschr.*, 1976, 106, 5, 129.

4. MOSORA N. — *Viața Medicală* (București), 1977, 24, 6, 249.

5. ȘUȚEANU ȘT., MOANGĂ M. — *Med. Internă*, 1978, 30, 5, 385.

Shwachman

Descris în anul 1963 de către H. Shwachman, sindromul care-i poartă numele, cunoscut însă și sub denumirea de *„sindrom Shwachman-Diamond“*, *„sindromul insuficienței pancreasului exocrin cu disfuncția măduvei osoase“* și *„hipoplazie lipomatoasă congenitală a pancreasului cu semne hematologice — Badian“*, este caracterizat prin asocierea constantă : insuficiență pancreatică externă + hipoplazie medulară + nanism + susceptibilitate crescută la infecții. După descrierea inițială, simptomatologia clinică a sindromului s-a îmbogățit prin publicarea ulterioară de noi cazuri.

Simptomatologie. Debutul clinic se situează totdeauna înaintea vîrstei de un an și cel mai adesea în prima lună de viață, prin :

Insuficiență pancreatică externă, manifestată printr-o diaree cronică cu steatoree. Pe fondul acestei tulburări cronice de digestie apar repetate puseuri acute diareice, cu scaune foarte bogate în grăsimi neutre.

Cu timpul, caracterul steatoreic al scaunelor sugarului se atenuează sau chiar dispare complet în cîțiva ani, deși activitatea secretorie pancreatică rămîne în continuare insuficientă.

Manifestările hematologice, ce traduc hipoplazia medulară, sînt cunoscute sub aspectul hematologic de „citopenie cronică idiopatică“. De obicei, primele manifestări hematologice apar chiar din primele zile de viață, mai rar în primul an de viață și cu totul excepțional în cursul primilor 4—5 ani. Ca prime manifestări hematologice se constată adesea manifestări hemoragice diverse : echimoze, epistaxis, gingivoragii. Ele însă nu sînt atît de severe încît să pună în pericol viața bolnavului.

Numai rareori semiologia insuficienţei medulare hematopoietice poate fi evidentă ; chiar şi atunci este foarte ştearsă (semne generale de anemie : paloare, astenie, anorexie) ; de obicei, descoperirea acesteia se face numai prin investigaţii hematologice sistematice.

Nanism. Insuficienţa pancreatică cronică, prin diareea cronică pe care o întreţine, se repercutează asupra stării de nutriţie a organismului; maldigestia cronică duce cu timpul la întîrzierea dezvoltării pondero-staturale. Copiii rămîn mici (pitici), dar dezvoltaţi armonic.

Susceptibilitate crescută la infecţii. Copiii sînt expuşi cu mare uşurinţă infecţiilor de etiologie, localizare şi gravitate diferită. Frecvent apar infecţii bronhopulmonare, cutanate, rinofaringiene ; mai rare, dar cu gravitate crescută, sînt infecţiile meningiene. Frecvenţa infecţiilor la aceşti bolnavi nu se datorează unui deficit în apărarea imună, deoarece cercetarea electroforetică şi imunoelectroforetică a serului sanguin dau relaţii normale.

Manifestări clinice asociate inconstant : anomalii de formă şi de număr ale degetelor ; disostoze metafizare ale şoldurilor ; pete pigmentare cutanate ; strabism ; anomalii ale pavilionului urechii ; debilitate mintală.

În 1977, J. Breueton şi colab. descriu primul caz în care sindromului Shwachman i se asociază şi o tulburare funcţională hepatică (creşterea transaminazelor) şi o fibroză portală.

Examenele de laborator evidenţiază importante modificări hematologice şi biologice. La examenul sîngelui periferic se constată existenţa unei citopenii, interesînd seriile roşii, albă şi trombocitară :

— anemie moderată, de obicei hipocromă, uşor de corectat prin administrare de fier ; evoluează de obicei în puseuri şi este accentuată de apariţia infecţiilor supraadăugate; în foarte rare cazuri, anemia are caracter hipoplastic ;

— leucopenie constantă şi importantă, realizată în special pe seama elementelor granulocitare ;

— trombocitopenia inconstantă evoluează în puseuri şi este accentuată ca şi anemia de infecţiile supraadăugate ; nu este însă niciodată atît de severă, încît să declanşeze manifestări hemoragipare.

La examenul măduvei osoase se constată :

— seria roşie este normal reprezentată, în cele mai multe din cazuri ; rareori se constată reducerea numărului de reticulocite, datorită tulburării maturaţiei eritrocitare ; în unele cazuri, titrul hemoglobinei fetale este crescut, fapt ce pledează pentru caracterul hipoplastic al anemiei ;

— seria albă se caracterizează, de obicei, printr-o sărăcie celulară, cu sau fără tulburarea procesului de maturaţie ; rareori, măduva pare chiar hiperactivă dar maturaţia elementelor este oprită la stadiul de metamielocite ;

— seria trombocitară nu este modificată sub aspect calitativ ci numai cantitativ (numărul de megacariocite este adesea scăzut).

Funcţiile endocrine pancreatice sînt totdeauna respectate (glicozuria absentă şi testul glicemiei provocate este normal). În schimb, funcţiile pancreasului exocrin sînt totdeauna tulburate, fapt dovedit prin :

— creşterea cantităţii de grăsimi neutre în scaun ;

— absenţa sau diminuarea considerabilă a enzimelor proteolitice în lichidul obţinut prin tubaj duodenal (dovedind un deficit secretor global) ; chiar şi în urma stimulării selective a secreţiei pancreatice prin administrare de pancreoenzimă-secretină, hiposecreţia pancreatică persistă ; de asemenea şi testul de stimulare cu ceruleină dovedeşte un debit pancreatic foarte redus (sub 1 ml/minut), fără activitate enzimatică titrabilă ; scintigrafia pancreatică, realizată cu selenometionină sau cu tehnetium, demonstrează şi ea absenţa activităţii secretării pancreatice.

Funcţia acinilor pancreatici este perturbată prin diminuarea secreţiei de tripsină, lipază şi amilază, în timp ce apa şi electroliţii sînt normali. Testul sudorii este totdeauna negativ (criteriu important de diagnostic diferenţial cu mucoviscidoza).

Anatomie patologică. În toate cazurile studiate histopatologic, s-au găsit modificări de tipul hipoplaziei lipomatoase a pancreasului. Atît forma de ansamblu a organului, cît şi insulele endocrine sînt respectate ; acinii glandulari sînt dispăruţi aproape complet şi înlocuiţi cu depozite lipidice. Atrofia acinilor pare că este primară, datorată unor anomalii anatomice congenitale şi nu leziunilor de tip inflamator sau obstructiv.

Etiopatogenia este nelămurită. Sindromul Shwachman este o anomalie genetică, cu manifestare precoce, avînd caracter congenital şi familial ; modalitatea de transmitere nu a fost precizată încă, ci numai presupusă a fi de tip autosomal recesiv.

În privinţa etiologiei, s-au emis mai multe ipoteze, fără ca vreuna să poată răspunde la întrebările puse de existenţa acestui sindrom.

S-a presupus că hipoplazia congenitală lipomatoasă ar avea o origine congenitală malformativă, justificată prin debutul precoce al bolii, prin absenţa histologică a leziunilor inflamatorii sau a unui proces fibros pancreatic şi prin existenţa unor cazuri familiale.

Din contra, după alţi autori sindromul ar avea o origine cîştigată în timpul vieţii intrauterine, sub influenţa unor factori patogeni diverşi :

a) factori infecţioşi : s-au incriminat infecţii intrauterine cu virusul citomegalic, virusul Coxsackie B sau reovirusuri sau chiar şi unii germeni bacterieni ;

b) factori toxici : medicamente administrate mamei în perioada de gestaţie ;

— exces de D.L. etionină sau metionină ;

— exces de azaserină ;

— tratament îndelungat cu clorotiazidă ;

— exces de steroizi anabolizanţi ;

— utilizare excesivă, parenterală, de acid boric ;

c) factori nutriţionali : s-a incriminat în acest sens lipsa sau insuficienţa de cholină ;

d) factori imunologici : în cîteva cazuri s-au pus în evidenţă anticorpi antileucocitari.

În mod experimental, s-a constatat că sub influenţa unor factori agresivi de natură diferită (infecţii virotice ; factori toxici) acţionînd asupra mamei în perioada de sarcină (mai ales la începutul ei) pot să apară la animalele nou-născute leziuni pancreatice şi hematopoietice, asemănătoare celor constatate la copiii bolnavi, ceea ce ar putea explica, în lumina acestor rezultate, asocierea leziunilor pancreatice şi hematologice. Nu s-a dat însă nici o explicaţie prezenţei concomitente sau interrelaţiei dintre manifestările digestive şi hematologice şi, mai ales, asupra a ceea ce este primar şi ceea ce este secundar dintre acestea. Este, de asemenea, neprecizat încă dacă întîrzierea creşterii ponderostaturale a copiilor bolnavi este o consecinţă a maldigestiei sau este independentă de tulburările de absorbţie intestinală, aşa cum este cazul nanismului din cadrul sindromului Fanconi (vezi acest sindrom).

Sindromul Shwachman este rar întîlnit în practica medicală ; în 1977 se cunoşteau doar 31 de cazuri, confirmate şi prin examen anatomopatologic, incidenţa fiind mai mare în rîndul bolnavilor de sex masculin, raportul distribuţiei cazurilor între cele două sexe fiind de 3,5/1.

Sindromul Shwachman constituie, după mucoviscidoză, a doua cauză de insuficienţă pancreatică externă la sugari. Vîrsta minimă, la care s-a pus în evidenţă insuficienţa secretorie pancreatică, a fost de 3 luni, argument favorabil ipotezei care afirmă că acest deficit este congenital ; se explică astfel apariţia diareei şi a neutropeniei imediat după naştere.

Evoluţia şi prognosticul sînt de obicei severe. Mortalitatea în primul an de viaţă este foarte mare, prin infecţii severe, în special pulmonare. Sînt citate totuşi cazuri de supravieţuire îndelungată (chiar 20 de ani). La aceste cazuri, manifestările digestive (steatoreea ; diareea) se ameliorează dar deficitul secretor pancreatic şi manifestările hematologice pot persista multă vreme, fără tendinţă spre ameliorare.

Tratament. Anemia din cadrul sindromului este uşor de corectat prin terapie marţială. Celelalte anomalii hematologice (neutropenia, trombopenia) sînt greu de corectat. Pentru aceasta se recomandă :

— corticoterapie ; ea poate avea efect favorabil de moment dar după întreruperea ei modificările hematologice reapar ;

— administrarea vitaminei B_6 poate ameliora (dar tot pentru moment) tabloul hematologic.

Malabsorbţia şi maldigestia se pot ameliora, în mod spectacular, prin administrarea, în scop substitutiv, de enzime pancreatice ; sub acest tratament, creşte considerabil coeficientul de utilizare a grăsimilor (verificat prin bilanţuri succesive); este necesar însă ca la regimul dietetic al bolnavului să se adauge un supliment de trigliceride cu lanţ mijlociu, absolut indispensabil funcţiei pancreatice normale.

Antibioterapia este indispensabilă în tratamentul complicaţiilor infecţioase ale bolii iar tratamentul chirurgical-ortopedic se indică în unele cazuri, pentru a se corecta displaziile osoase existente.

Bibliografie

1. SHWACHMAN H., DIAMOND L. K., OSKI F. A., KHAW KON T. — *J. Pédiat.*, 1963, 63, 835.
2. JEUNE M., MERMIER M., GERMAIN D., COLLOMBEL C., MATHIEU M., DUC H., PONSON R. — *Péd. (Lyon)*, 1967, 5, 551.
3. BURKE V., COLEBATCH J. H., ANDERSON C. M., SIMONS M. J. — *Arch. Dis. Child.*, 1967, 42, 147.
4. SCHMERLING D. H., PRADER A., HITZIG W. H., GIEDON A., HARDON B., KHUNI M. — *Helv. paediat. Acta*, 1969, 24, 547.
5. PERINGS E., BRUNNER G., BOKERMANN M., TRASK N. S., SMIDT H., CREUTZFELD W. — *Dtsch. med. Wschr.*, 1973, 98, 1 085.
6. DOURDINE D. — *Ann. Pédiat.*, 1975, 22, 8—9, 666.
7. BREUTON J., MAVROMICHALIS J., GOODCHILD C., ANDERSON M. — *Arch. Dis. Child.*, 1977, 52, 1, 76.

Silverman

Sindromul descris iniţial de către F. N. Silverman în 1953 şi completat ulterior de Corcelle, cunoscut în literatura medicală fie sub denumirea de *„sindrom Silverman“*, *„sindrom Kaffey“* sau de *„sindromul* *copiilor bătuți*", reprezintă un tablou clinic instalat la copiii mici, ca rezultat al maltratării de către familie sau de alte persoane din anturajul lor. El se manifestă prin prezența urmelor de lovituri, răni, arsuri, la care se mai adaugă și modificări ale comportamentului psihic.

Simptomatologie. Ca rezultat al repetatelor maltratări, copilul mic prezintă, după o perioadă de timp, modificări somatice și psihice importante.

Manifestări osteo-articulare :

— fracturi multiple localizate la oasele craniului, coastelor și membrelor ; ele au de obicei vîrste diferite, dovedind maltratarea repetată ; sînt frecvent localizate metafizar și se însoțesc de decolare periostală importantă ;

— hematom subdural, manifestat clinic prin creșterea perimetrului cranian și apariția vărsăturilor ; deseori, prezența hematomului este exprimată clinic numai prin crize convulsive ; cu toată severitatea unor traumatisme craniene, leziunile lor pot rămîne mult timp latente iar primele tulburări neurologice și întîrzierea psihică să devină evidente la vîrsta școlară ;

— deformarea și scurtarea scheletului ;

— membrele inferioare sînt adesea în poziție cubitus valgus, genu valgum sau coxa vara ;

— nas turtit „de boxeur", prin distrugerea totală sau parțială a septului nazal ;

— formă anormală a boltei palatine ;

— numeroase lipsuri dentare, posttraumatice.

Manifestările cutaneo-mucoase constituie stigmatele vizibile cel mai ușor, ale maltratărilor repetate :

— hematoame sau echimoze, localizate mai ales la față, torace, fese și extremități ;

— plăgi înțepate ale tegumentelor, făcute cu cuțitul, cuiul etc., care pot fi uneori suprainfectate ;

— cicatrice cutanate posttraumatice sau după arsuri (cu țigara, cu mașina de călcat etc.) ;

— eroziuni ale narinelor și atrofia mucoasei nazale ;

— lezarea mucoasei bucale prin alimentarea brutală cu lingurița, în special a copiilor anorexici ;

— tumefacții ale membrelor cu impotență funcțională totală (în cazul asocierilor fracturilor) sau numai parțială (în lipsa acestora) ;

— arsuri ale tegumentelor și mucoaselor, în special cu foc sau cu apă fiartă, cu localizări diverse și de grade diferite ;

— alopecie în plăji.

Manifestări oculare :

— hemoragii retiniene sau/și conjunctivale ;

— leziuni retiniene și coroidale periferice ;

— decolare retiniană ;

— cataractă, concomitentă cu irido-ciclită ;

— keratită distrofică ;

— colobomă iriană.

Manifestări psihice :

— tulburări de comportament : timiditate ; anorexie ; gesturi de apărare la tentativa apropierii unei persoane ; aspect exterior de oligofren ; stare de nervozitate ; indiferență față de mediul înconjurător ; uneori din contră, agresivitate ;

— tulburarea somnului.

Manifestări neurologice diverse, datorate traumatismelor craniene majore și în special hematomului subdural :

— crize convulsive ;

— sindroame meningeale ;

— semne neurologice de focar ;

— tulburări de conștiență ;

— hemiplegii, diplegii spastice sau flaște.

Manifestări viscerale, consecutive traumatismelor toracice sau abdominale, pot fi prezente sub forma unor dureri violente în hipocondrul drept, însoţite de hepatomegalie (în traumatismul hepatic cu hemoragie subcapsulară consecutivă), în hipocondrul stîng (ruptură splenică într-un timp sau doi timpi). De cele mai multe ori, asemenea leziuni necesită intervenţie chirurgicală de urgenţă.

Manifestări generale :

— vărsături ;

— cianoză ; paloare ;

— întîrzierea dezvoltării ponderale (aspect hipotrofic), întîlnită în 40% din cazuri ;

— stare de denutriţie evidentă ;

— rahitism, de obicei sever ;

— anemie hipocromă.

Examenul oftalmologic al fundului de ochi evidenţiază în cele mai multe din cazurile cu traumatisme craniene importante, hemoragii retiniene şi uneori chiar decolare retiniană.

Electroencefalograma şi angiografia cerebrală pot localiza procesul patologic posttraumatic, care este de cele mai multe ori un hematom sau o hemoragie intracerebrală sau mai rar intraventriculară.

Puncţia lombară poate fi utilă în unele cazuri, constatîndu-se un lichid cefalorahidian sanguinolent.

Examenul radiologic este indispensabil, atît pentru precizarea diagnosticului deja suspectat, cît şi pentru a depista leziunile „mute" clinic.

Cele mai frecvente tipuri de anomalii radiologice constatate sînt :

— smulgerea sau deplasarea laterală a unor fragmente metafizare, uneori a unui fragment mare osos, realizînd aspectul de „mîner de găleată" ;

— decolare epifizară singură sau însoţită de leziuni metafizare ; decolarea nucleului epifizar se face concomitent cu deplasarea sa laterală ;

— decolări periostale, despărţindu-se periostul de cortex printr-un hematom subperiostal ;

— hematoame subperiostale ;

— osificare progresivă a unor leziuni mai vechi, începînd de la periferie spre corticala osului, cu îngroşarea considerabilă a diafizei ;

— hematom subdural, frecvent la sugar şi copilul mic ;

— fracturi ale oaselor craniului, coastelor sau oaselor lungi ; fracturile sînt multiple şi din acest motiv se impune examinarea sistematică a întregului schelet osos ;

— luxaţii ale umărului, luxaţii sau entorse ale extremităţilor.

Examenul anatomopatologic constată, în cele mai multe cazuri, leziuni care erau evidente şi la examenul clinic şi radiologic.

Constată în plus hemoragii subdurale şi subarahnoidiene, dilacerări ale pereţilor sinusului inferior şi superior, cheaguri de-a lungul coasei creierului şi chiar hemoragii în ţesutul cerebral.

Etiopatogenie. Toate manifestările clinice se datorează maltratării copilului de vîrstă mică, precum şi manevrelor brutale, repetate, care se exercită asupra organismului copilului.

În cele mai multe cazuri, părinţii sînt cei care, datorită decăderii morale sau psihice (condiţii sociale deplorabile, dezorganizare familială, etilism cronic sau diverse psihopatii) sau datorită unor convingeri religioase, maltratează proprii copii.

Autorii reali ai maltratării copiilor sînt de obicei părinţii, din cauza :

— alcoolismului tatălui, mamei sau al ambilor ;

— debilitatea mintală a unuia dintre părinţi sau a ambilor ;

— tulburări de caracter sau de afectivitate a părinţilor (şi în special a mamei, ca fiind cea care petrece cea mai mare parte a timpului împreună cu copilul său).

Incidența cea mai mare a sindromului se întîlnește la sugar și apoi la copilul mic ; cu mai mare frecvență se constată sindromul la prematuri (a căror fragilitate musculară și osoasă este mult crescută în comparație cu nou-născutul normal), la copiii nedoriți (în special dinafara căsătoriei sau din căsătorii anterioare), copiii înfiați sau cu diverse malformații somatice sau deficiențe neuro-psihice accentuate.

Problema maltratării copiilor este mult mai vastă decît cea prezentată de Silverman în descrierile sale, deoarece în afara infirmității fizice pe care o poate prezenta un copil și care este ușor de diagnosticat clinic sau radiologic, există numeroase manifestări rămase necunoscute, mascate și ascunse intenționat de cei ce violentează copiii : subnutriția cronică criminală ; abandonul sau lipsa afectivității pentru copil. Dintr-un comunicat al Administrației americane a resurselor umane (1976) rezultă că numai în orașul New York s-au înregistrat 5 026 cazuri de sindrom Silverman, cifră care este îngrijorător crescută față de anii precedenți ; procentul de mortalitate al copiilor maltratați a fost mare. Din cele 5 026 cazuri înregistrate, 83 au decedat iar numărul copiilor care rămîn cu infirmități definitive a fost cu mult mai mare.

Dar în comparație cu pericolul social pe care-l prezintă părinții acestor copii, numărul cazurilor în care s-a impus decăderea din drepturile părintești a fost relativ redus (numai în 26% din cazuri).

În Franța, numărul celor deferiți justiției este foarte redus (M. Schächter, 1976), reprezentînd maximum 5% din numărul total al adulților care maltratează copiii.

Aceste constatări nesatisfăcătoare ne fac să considerăm că în acest sens nu s-au găsit sau nu se folosesc încă cele mai bune mijloace și metode de a ocroti copiii de injuriile la care sînt supuși de către adulții iresponsabili și lipsiți de cele mai elementare sentimente umanitare.

De dată mai recentă, J. Caffey (1974) a individualizat o formă particulară a acestui sindrom, care deși asemănătoare din punct de vedere patogenic cu celelalte cazuri, are la origine o altă cauză și nu se datorează totdeauna maltratării copilului de către părinți sau alte persoane.

Este vorba de mișcarea balantă a capului copilului în primul an de viață (în special între lunile a 5-a și a 6-a), fie în joaca părinților cu copilul, fie prin căderea capului în față sau în spate, datorită hipotoniei musculaturii capului ; în consecință, apare o tulburare nervoasă severă prin hemoragie intracraniană, cauză de un viitor retard mintal, precum și hemoragii retiniene, care pot compromite uneori funcția ochilor.

Diagnosticul acestor forme clinice particulare este dificil, întrucît acești copii nu prezintă nici o urmă evidentă de traumatism și deoarece atît hematomul cranian cît și hemoragiile retiniene nu sînt raportate decît rareori la adevărata lor cauză.

Evoluția și prognosticul sînt în general severe, datorită repetării agresiunilor. Dacă nu se intervine la timp pentru scoaterea copilului din acest mediu vicios, cu fiecare atac agresiv apar alte leziuni osteo-musculo-cutanate sau traume psihice, cu repercusiuni în comportamentul copilului.

Prognosticul leziunilor osoase este în general bun, deoarece după vindecarea fracturilor nu rămîn sechele ; uneori însă, vindecarea este cu defect, lăsînd modificări de formă a oaselor (încurbarea oaselor lungi, deformații ale degetelor) sau anchiloze articulare.

Traumatismele craniene repetate determină, de cele mai multe ori, hematoame subdurale, responsabile de apariția unor tulburări neurologice și psihice severe, care duc fie la deces, fie la instalarea, după vindecarea clinică, a unor sechele neurologice definitive.

Tratament. Tratamentul curativ constă din îngrijiri medico-chirurgicale, corespunzătoare tipului de leziune produsă.

Cel profilactic, în schimb, este de o utilitate mult mai mare și necesită o colaborare multidisciplinară la realizarea lui.

Pentru evitarea continuării regimului de maltratare administrat copiilor, se recomandă protecția socială a acestora și aplicarea măsurilor juridice împotriva celor care lezează integritatea corporală și psihică a copiilor. Studierea comportamentului agresiv al părinților sau al altor persoane care maltratează copii trebuie să fie asigurată de un psihiatru, în colaborare cu un psiholog ; cazurile care depășesc competența medicală vor fi înaintate justiției, atît pentru a se obține căderea din drepturile părintești, cît și pentru stabilirea măsurilor coercitive împotriva persoanelor vinovate.

Bibliografie

1. SILVERMAN F. N. — *Am. J. Röentgenol.*, 1953, 69, 413.

2. MAROTEAUX P., FESSARD C. — *Conc. Méd.*, 1969, 39, 6 704.

3. EBBIN A., GOLLOUB M., STEIN A., WILSON M. — *Amer. J. Dis. Childr.*, 1969, 118, 545.

4. STRAUS J., GIRODET D., VESIN C. — *Ann. Pediat.*, 1972, 19, 10, 651.

5. CAFFEY J. — *J. Pédiat.*, 1974, 54, 369.

6. SCHÄCHTER M. — *Rev. internat. pédiat.*, 1976, 2, 66.

7. BALABAN I. și colab. — *Pediatria* (București), 1977, 26, 4, 321.

8. CUPOLI M., NEWBERGER H. — *J. Pédiat.*, 1977, 59, 2, 311.

9. MC NEESE M. C., HEBELER R. J. — *Clinical Symposia CIBA*, 1977, 29, 5, 2.

10. * * * : Reunion de Pédiatrie Sociale — *J. Méd. Strasbourg*, 1978, 9, 1, 33.

Silver — Russel

Sindromul descris inițial de către K. H. Silver în 1953, reluat și completat, în anul 1954, de către A. Russel, este caracterizat prin : anomalii în simetria corpului + nanism + pubertate precoce. De atunci, sindromul apare în literatura medicală sub denumirea de *„sindrom Silver“*, în special în literatura anglo-saxonă, și *„sindrom Silver-Russel“* în cea franceză.

Simptomatologie.

Asimetria somatică este manifestarea clinică cea mai importantă și care domină tabloul simptomatic. Interesează rareori în întregime o jumătate a corpului (hemihipertrofie), în majoritatea cazurilor fiind localizată numai la față sau la membre ; uneori coexistă asimetria feței cu cea a membrului superior sau inferior homolateral.

Asimetria feței este de multe ori evidentă din primul an de viață și constă din :

— craniu adesea voluminos, cu frunte lată ;

— față mică, de formă triunghiulară (bărbia corespunde vîrfului triunghiului) ;

— gura are forma literei „V“ inversată (arcuită în jos) conferind bolnavului aspectul de „mască lirică“ ;

— buza inferioară atîrnă mult.

Asimetria scheletului, conferită de hipertrofia hemicorpului (hemitoracelui și rareori hemiabdomenului) și a extremităților, conferă bolnavului un aspect ciudat, ca și cum organismul copilului ar fi format din alăturarea a două părţi inegale, fiecare din ele corespunzînd unor stadii diferite de dezvoltare somatică.

Coloana vertebrală este adesea deformată, cea mai frecventă anomalie fiind scolioza.

Extremităţile sînt inegale fie ca grosime, fie, mai rar, ca lungime. Adesea se constată la mînă scurtarea degetului II, sindactilia degetelor II şi III sau clinodactilia degetului V.

Copiii au, de cele mai multe ori, aspect gracil, cu mase musculare reduse. Hipotonia musculară relativă şi asimetria corporală fac ca mersul să fie posibil tardiv iar alergarea şi staţionarea prelungită în ortostatism să fie nesigure şi obositoare.

Pubertatea precoce se manifestă prin dezvoltarea prematură a organelor genitale şi a caracterelor sexuale secundare.

La fete, menarha se instalează precoce, ca dealtfel şi apariţia pilozităţii pubiene şi axilare.

La băieţi, penisul este mai bine dezvoltat (superior vîrstei cronologice) iar pilozitatea apare cu mult înaintea pubertăţii.

Instalarea pubertăţii contrastează cu dezvoltarea staturală, care este întîrziată în majoritatea cazurilor şi este însoţită de eliminare urinară crescută de gonadotrofine, cu mult înaintea pubertăţii. Se apreciază că decalajul dintre vîrsta cronologică şi dezvoltarea caracterelor sexuale secundare este de 2—4 ani.

Nanismul cu debut intrauterin. La naştere, copiii prezintă talie subnormală, asociată adesea şi cu deficit ponderal ; ei continuă să se dezvolte într-un ritm lent în primii ani de viaţă. Deşi creşterea staturală se face de multe ori în limite normale sau este rar accelerată, deficitul de la naştere nu poate fi recuperat în următorii ani, copilul prezentînd un „nanism armonic“, deoarece proporţional cu deficitul statural se asociază adesea şi un deficit ponderal. Dezvoltarea somatică deficitară este însoţită, în rare cazuri, şi de întîrzierea dezvoltării psihice ; în schimb, foarte frecvent se constată întîrzierea dentiţiei copilului.

Inconstant, bolnavii mai pot prezenta :

— „pterigium colli“ ;

— cubitus valgus ;

— lentiginoză sub forma unor pete de „cafea cu lapte“, pe tegumentele feţei, gîtului, umerilor ;

— edeme limfangitice ale membrelor superioare sau inferioare ;

— chisturi sebacee sau osoase multiple ;

— angiomatoză cerebro-retiniană (excepţional) ;

— hemimacroglosie, cu tulburarea progresivă a fonaţiei.

În afara cazurilor clinice cu simptomatologie completă, s-au mai descris o serie de forme incomplete ale sindromului :

— cazuri în care nu se constată pubertatea precoce, la bolnavi care prezintă întîrzierea accentuată a osificării şi care, cu timpul, evoluează către o pubertate normală şi o osificare cvasinormală (cazul descris de J. Tanner şi colab., 1975) ;

— cazuri în care dezvoltarea staturo-ponderală nu este deficitară ci, din contră, chiar exagerată, atît la naştere cit şi ulterior, coexistînd cu asimetria feţei, limbii, membrelor şi întîrzierea maturaţiei osoase iar dezvoltarea caracterelor sexuale secundare, la limita superioară a normalului (O. Popescu şi colab., 1974).

Sindromul Silver-Russel trebuie deosebit de hemihipertrofia corporală pură (fără alte anomalii asociate şi care afectează numai extremităţile) şi de sindroamele Sturge-Weber-Krabbe şi Klippel-Trenaunay (vezi aceste sindroame).

Examenele de laborator furnizează date importante și semnificative pentru dezvoltarea precoce a pubertății :

— creșterea gonadotrofinelor plasmatice, pînă la 40 U.I. (normal = 11 — 16 U.I.) ;

— eliminare urinară crescută de gonadotrofine, ajungînd în unele cazuri pînă la 60—70 U.I. (normal = 10 U.I.) ;

— hipoglicemie (inconstant prezentă).

Examenele radiologice indică în mod sistematic existența unei importante întîrzieri în maturația osoasă și a unei asimetrii în dezvoltarea nucleilor de osificare. În general, între vîrsta cronologică și vîrsta osoasă există un decalaj de cîțiva ani ; cu înaintarea în vîrstă, acest decalaj tinde să diminueze.

Etiopatogenia nu a fost suficient lămurită. Se presupune că toate anomaliile sindromului ar fi consecutive apariției unei tulburări în dezvoltarea normală a fătului — ar fi, deci, o embriopatie — care ar putea explica și deficitul statural (uneori și ponderal) sau procentul crescut de prematuritate cu care se nasc cei mai mulți bolnavi. După alte ipoteze, nanismul ar putea avea la bază o tulburare endocrină. Cazurile apar numai sporadic, ceea ce presupune că ele se pot datora unei mutații genetice spontane, transmisă genetic probabil după modul autosomal dominant. Cercetarea cariotipului nu a pus în evidență modificări în structura genetică a bolnavilor.

Evoluția și prognosticul sînt în general bune. Prin mecanisme încă necunoscute, unele cazuri diagnosticate la vîrsta de sugar au retrocedat mult cu timpul.

Tratament. Nu există un tratament etiologic.

Respectarea unor reguli elementare de igienă individuală, precum și efectuarea unor exerciții de cultură fizică medicală și fizioterapia sînt suficiente pentru a asigura bolnavului o viață socială normală.

Bibliografie

1. SILVER H. K., KIYASU W., GEORGE J., DEAMER W. G. — *J. Pédiat.*, 1953, 12, 368.
2. SILVER H. K. — *Amer. J. Dis. Child.*, 1959, 97, 968.
3. STOOL S., COHEN P. — *Amer. J. Dis. Child.*, 1963, 105, 199.
4. FITCH N., PINSKY L. — *J. Pédiat.*, 1972, 80, 5, 827.
5. POPESCU O., BALABAN I., UDREA E., ANDRIEȘ D. — *Viața Medicală*, 1974, 21, 7, 305.
6. TANNER J., LEJARRAGA H., CAMERON N. — *Pédiat Res.*, 1975, 9, 611.
7. GOLDSCHMIDT H., THIEDE G., PFEIFFER A., SAMASKE E., MULLER M., BRILL H. — *Helvet. paediat. Acta*, 1977, 31, 6, 487.
8. LE GOFF Y., CACHIN O., RAPPAPORT R. — *Arch. Franç. Péd.*, 1977, 34, 9, 899.
9. GEORMĂNEANU M. — Patologie indusă prenatal, Ed. Medicală, București, 1978, 611.

Sipple

În anul 1961 J. Sipple, odată cu constatarea după care cancerele tiroidiene sînt de 14 ori mai frecvente la bolnavii cu feocromocitom decît în populația generală, descrie un nou sindrom clinic caracterizat prin asocierea constantă a feocromocitomului cu neoplasmul tiroidian, cu neuromatoză mucoasă multiplă și cu numeroase anomalii dismorfice, în special la adult și rar la copilul mare.

Sindromul, care de atunci poartă numele autorului în cele mai multe publicații, este cunoscut însă și sub diverse alte denumiri sinonime: *„neoplazia endocriniană multiplă de tip II“*, *„neoplazia endocriniană multiplă de tip III“*, *„tipul II-a și tipul II-b al neoplaziei endocriniene multiple“*.

Simptomatologie.

Feocromocitomul, prezent în peste 50% din cazuri, apare tardiv și se însoțește de hipertensiune arterială cu valori foarte înalte (atît minime cît și maxime).

Este localizat de cele mai multe ori bilateral; există formațiuni tumorale unice sau multiple, într-o singură glandă suprarenală sau, mai frecvent, în ambele; nu are caracter secretant.

În unele cazuri, existența acestor tumori este pusă în evidență la examenul necroptic, pentru o așa-zisă moarte subită; din acest motiv, se consideră necesară dozarea catecolaminelor la toți membrii familiei bolnavului, la care aceste anomalii pot fi prezente dar „mute“ clinic.

Carcinomul medular tiroidian, derivat din celulele parafoliculare, este leziunea care dictează prognosticul bolii. Apare de obicei după vîrsta de 30 de ani dar s-au citat cazuri la bolvani începînd de la vîrsta de 4 ani. Leziunea tiroidiană începe prin hiperplazia celulelor C din stroma amiloidă — aceasta constituind stadiul precanceros al tiroidei — însoțită de secreția în exces a tirocalcitoninei; cu timpul, se produce degenerarea carcinomatoasă a întregii zone medulare tiroidiene.

Neuromatoza mucoaselor, evidentă după primii ani de viață, sub forma unor pete ușor proeminente, de culoare alb-roz, localizate pe mucoasele bucală, conjunctivală, nazală, laringiană și pe marginile limbii. Aceste pete sînt de fapt nevroame plexiforme, în care însă țesutul conjunctiv este foarte slab reprezentat (prin aceasta deosebindu-se de neurofibromatoza Recklinghausen).

Ansamblul dismorfic, conferind bolnavului un aspect „marfanoid“ (vezi sindromul Marfan):

— față evocatoare: buze groase „negroide“, uneori cu leziuni neuromatoase în profunzimea lor; ușor prognatism; hipertelorism moderat;

— constituție longilină, gracilă, „marfanoidă“: membre subțiri și lungi; arahnodactilie; tulburarea staticii vertebrale; hiperlaxitate ligamentară.

Identificarea clinică a dismorfiei și neuromatozei acestui sindrom sînt capitale, pentru ca de la ele să se poată porni la căutarea tumorilor suprarenale și tiroidiene, încă din stadiul precoce al dezvoltării acestora.

În afara anomaliilor constant întîlnite, sindromul mai poate asocia și altele, în combinațiile cele mai diverse.

Anomalii endocrine:

— hiperparatiroidie, datorată unui adenom paratiroidian, exprimat clinic prin prezența unei guși difuze sau nodulare;

— hipercortizolism paraneoplazic (cu cortizolemie crescută dar cu valori normale de ACTH);

— pigmentație cutanată difuză de tip „addisonian“.

Anomalii oculare:

— hipertrofia nervului cornean prin mielinizarea sa precoce; nervul se ramifică bogat într-o rețea îngroșată, de culoare albicioasă;

— opacifierea moderată a corneei, în așa măsură încît nu tulbură vederea.

Manifestări digestive:

— diaree cronică de tipul „diareei motorii“, ce precedă cu mult — dar fără a fi explicată la acea vreme — apariția tumorii tiroidiene, datorată probabil efectului tireocalcitoninei, secretată în exces de tumoarea tiroidiană, asupra transportului intestinal al apei şi electroliţilor şi posibil şi direct asupra motilităţii intestinale ; în mod spectacular, diareea dispare după tiroidectomie ;

— constipaţie rebelă, datorată probabil ganglioneuromatozei intestinale, cu hiperplazia plexurilor Meissner şi Auerbach ; în unele cazuri este atît de severă, încît pare un „pseudohirsprung" ;

— megacolon ;

— diverticuli intestinali ;

— polipoză colică.

Manifestări neuro-musculare :

— disfuncţia sistemului nervos autonom, exprimată clinic prin diminuarea secreţiei lacrimale, prin existenţa tulburărilor de micţiune şi prin tulburări ale reglării termice ;

— fatigabilitate ;

— amiotrofie, localizată în special la extremitatea proximală a membrelor, precedată de amiotonie ;

— asocierea cu o adevărată neurofibromatoză Recklinghausen.

Examenele de laborator furnizează rezultate importante, unele chiar caracteristice :

— secreţie crescută de tireocalcitonină, ajungînd pînă la 1 000 μg/ml (normal = 10 μg/ml) ;

— creşterea considerabilă a catecolaminelor plasmatice ;

— lipsa areolei inflamatorii locale după intradermoreacţia cu histamină, dovedind lipsa de răspuns normal la o stimulare specifică ;

— hipercortizolemie importantă ;

— calcemia şi fosfatemia sînt totdeauna normale.

Examenul fundului de ochi poate pune în evidenţă, precoce, anomalii de conformaţie ale plexurilor nervoase corneene.

Etiopatogenie. Afectarea unor glande endocrine atît de diferite ca structură şi funcţii şi a altor organe şi sisteme (tegumente, ţesut conjunctiv, osos şi sistem nervos) se datorează unei tulburări embrionare, toate avînd originea comună în acelaşi mugure embrionar — creasta neurală a ectodermului — factorul teratogen intervenind exact în perioada în care acest mugure se dezvoltă şi se diferenţiază. Anomalia are caracter familial (demonstrat în 50% din cazuri) şi ereditar ; transmiterea bolii se face după modul autosomal dominant.

Pînă în 1977 erau 52 cazuri certe şi 16 posibile (Desbois C. şi colab.).

Evoluţia şi prognosticul sînt nefavorabile, determinate în special de carcinomatoza tiroidiană.

Tratament. În stadiul precanceros al tiroidei, tiroidectomia totală este indicată imediat după ce s-a stabilit diagnosticul, bolnavul primind în continuare hormonoterapie tiroidiană substitutivă pentru tot restul vieţii.

Titrul foarte înalt al catecolaminelor recomandă tratamentul chirurgical al feocromocitomului, constînd în ablaţie chirurgicală uni- sau bilaterală, după cum tumoarea suprarenală este numai la una sau la ambele glande suprarenale.

Bibliografie

1. SIPPLE J. H. — *Amer. J. Med.*, 1961, 31, 163.
2. TCHERDAKOFF PH., JUILLET Y. — *Vie Méd.*, 1974, 3, 54.
3. BROWN R., COLLE E., TASHJIAN A. — *J. Pédiat.*, 1975, 86, 77.
4. DESBOIS C., BIENAYRNE J., BOUVERET P., COHEN-SOLAL J., HERRAULT A. — *Ann. Pédiat.*, 1977, 24, 8—9, 587.
5. PINSSAN CH., RISBOURG B., LAUREAN E., REGNET C., VAN POPERINGHE M. — *Méd. Infant.*, 1977, 84, 3, 315.

Sjögren (Henrich)

În anul 1933, C. S. H. Sjögren descrie un sindrom caracterizat prin insuficienţa secretorie a tuturor glandelor exocrine, asociată cu artrită reumatoidă. Sindromul a fost descris iniţial, dar incomplet, de către Houwer în anul 1925 şi Wissmann în anul 1932. În cele mai multe publicaţii, sindromul apare sub denumirea de *„sindrom Sjögren“*, dar mai apare şi sub numeroase sinonimii : *„sindrom Gougérot-Hower-Sjögren“, „sindrom Mickulicz-Sjögren“, „sindrom Mikulicz-Gougérot-Sjögren“, „sindrom Gougérot-Sjögren“, „sindrom Gougérot-Mulock-Houwer-Sjögren“, „sindrom sicca“, „keratoconjunctivita uscată“, „xerodermatoză Touraine“, „dacrio-sialo-adenopatia atrofiantă“, „dacrio-sialo-cheilopatia“, „sindrom de inhibiţie secretorie“, „sindrom artro-oculo-salivar“, „sindromul mucoaselor uscate“, „oftalmo-rino-stomatoxeroza“*.

Simptomatologia. Sindromul Sjögren apare frecvent la adult şi mult mai rar la copil, cu predilecţie pentru sexul feminin. Manifestările clinice apar lent şi evoluează progresiv. Ceea ce caracterizează sindromul la copil este precocitatea diminuării secreţiei salivare urmată, la cîteva zile, de celelalte manifestări clinice.

Leziuni ale mucoaselor, realizînd aşa-numitul „sindrom uscat“ („Sicca syndrome“) :

— xerostomia (uscăciunea gurii), ca manifestare de debut a sindromului, se caracterizează prin : creşterea vîscozităţii salivei ; diminuarea secreţiei salivare şi consecutiv uscăciunea gurii şi faringelui, stînjenind deglutiţia ; mucoasa bucală devine roşie, uscată ;

— xeroftalmia este manifestarea oculară constantă ; lipsa lacrimilor, chiar în timpul plînsului, determină apariţia keratoconjunctivitei uscate şi a tulburărilor vizuale consecutive ;

— uscăciunea mucoasei nazale (xerorinie) şi a căilor respiratorii superioare ; datorită acestora apar tulburări funcţionale respiratorii şi infecţii intermitente ale căilor aeriene superioare ;

— uscarea mucoasei anale şi vulvare, însoţită de prurit intens anovulvar.

Leziuni ale tegumentelor :

— piele uscată (xerodermie), aspră, acoperită de scuame fine, datorită diminuării secreţiei sudorale ;

— păr rar, friabil ; adeseori bolnavii prezintă plaje de alopecie sau chiar alopecie difuză ;

— leziuni purpurice, mai ales pe suprafeţele de flexiune.

Manifestările articulare le precedă pe cele glandulare, realizînd aspectul de artrită reumatoidă ; apar artralgii însoţite sau nu de manifestări artritice, la nivelul articulaţiilor mari şi al coloanei vertebrale.

Alte manifestări clinice asociate inconstant :

— tumefacţia nedureroasă a glandelor salivare, parotidiene şi submaxilare ;

— sclerodermie ;

— polimiozită ;

— periarterită nodoasă ; panarterită nodoasă ;

— lupus eritematos diseminat ;

— neuropatie periferică ; pareză de trigemen ; polinevrită ;

— sindrom Raynaud ;

— dinţi fragili, friabili ; numeroase carii dentare ;

— arahnodactilie.

Din punct de vedere clinic, sindromul Sjögren se aseamănă cu alte sindroame oculo-salivare : Heerfordt; Plummer-Willson ; Mikulicz (vezi aceste sindroame).

Examenele de laborator evidențiază :

— VSH crescută ;

— hiperproteinemie și hipergamaglobulinemie, în circa 60% din cazuri ;

— anemie ușoară (dar cu sideremie crescută) secundară anaclorhidriei, datorită atrofiei mucoasei gastrice și a țesutului glandular al stomacului ;

— leucocitoză moderată cu limfocitoză și eozinofilie ;

— insuficiența secreției exocrine pancreatice ;

— hipoaciditate sau anaciditate gastrică ;

— testele pentru colagenoze (latex, factor reumatoid) pozitive ;

— prezența anticorpilor tireoglobulinici și fixatori de complement față de unele țesuturi.

Recent (1978) s-a utilizat cu succes scintigrafia glandelor parotide și submaxilare, ca test fidel de diagnostic în sindromul Sjögren. Indicele de captare este scăzut în zonele cercetate (glande salivare, parotide, submaxilare) la bolnavi, spre deosebire de martori, dovedind că la aceste niveluri au loc procese patologice importante, atît funcționale cît și morfopatologice.

Anatomie patologică. Glandele lacrimale, parotide și submaxilare prezintă o reacție inflamatorie caracterizată la început, în stadiul infiltrativ, prin hipertrofia acestora iar microscopic prin prezența a numeroase limfocite și eozinofilie. Ulterior, se constată atrofia glandelor salivare, lacrimale și parotide, prin degenerarea acinilor și obliterarea canalelor excretoare ; se instalează și procesul de scleroză, țesutul scleros înlocuind aproape în totalitate țesutul glandular.

Biopsia glandelor salivare accesorii constituie (după Delcambre și col., 1978) cea mai utilă investigație în vederea precizării diagnosticului. Ea indică prezența de anomalii anatomice : infiltrat limfocitar important, fie periacinos, fie canalicular și infiltrate plasmocitare localizate numai periacinos.

Mucoasa gastrică este și ea atrofiată. Leziunile articulare sînt asemănătoare celor din poliartrita reumatoidă.

Etiopatogenia sindromului este mult discutată dar neprecizată.

S-a emis ipoteza etiologiei infecțioase, pe baza existenței manifestărilor clinice generale ale proceselor infecțioase : febră, VSH crescută. Argumentele în favoarea acestei ipoteze sînt insuficiente. S-a emis, de către alți autori, ipoteza insuficienței endocrine (pluriglandulare), fiind incriminate în special glandele suprarenale și ovariene.

Cercetări recente, realizate de Ogato și Takiasava, au dus la constatarea diminuării importante a secreției unui hormon parotidian „parotina", a cărui lipsă ar determina apariția unor leziuni în țesuturile mezenchimale, inclusiv în cartilajele articulare.

Ipoteza care pare să fie acceptată astăzi de cei mai mulți autori este aceea a etiologiei autoimune, survenind ca o consecință a conflictului antigen/anticorp, produs la nivelul substanței fundamentale. Pentru această ipoteză pledează rezultatele de laborator ; hipergammaglobulinemia ; prezența anticorpilor antinucleari în 50—70% din cazuri, tireoglobulinici în 35% din cazuri și fixatori de complement față de unele țesuturi în 20—50% (față de glandele lacrimale și parotide) și mai ales prezența factorului reumatoid în 90—100% din cazuri.

Sindromul Sjögren are caracter ereditar legat de sex ; aceasta explică apariția lui în 95% din cazuri la sexul feminin.

Pentru faptul că în circa 50—70% din cazuri sindromul Sjögren se asociază cu periarterita nodoasă, sclerodermia, lupusul eritematos diseminat sau cu sindromul Waldenström, a fost încadrat de unii cercetători în grupul maladiilor de colagen.

Evoluţie şi prognostic. Evoluţia este lentă, progresivă şi uneori ondulantă ; nu pune în pericol viaţa bolnavului decît în cazul unor posibile infecţii supraadăugate. Cele mai multe cazuri se ameliorează treptat ; mai rar, se produce vindecarea spontană.

Tratament. Nu există un tratament etiologic. Tratamentul simptomatic constă în :

— administrare sistematică de derivaţi glucocorticoizi, de ACTH sau de antimalarice de sinteză (Clorochin) ; ele reuşesc să amelioreze, dar nu să vindece, manifestările articulare, oculare şi salivare ;

— instilaţii oculare cu soluţie de pilocarpină 1—2%, de 2—3 ori pe zi, pentru stimularea secreţiei lacrimale. De dată mai recentă s-a introdus, în terapeutica sindromului Sjögren, lăcrimarea artificială prin administrare de soluţie 0,5% metilceluloză ; rezultatele sînt spectaculare, împiedicînd ulcerarea corneei ;

— administrare prelungită şi susţinută de vitamine : A, B_1, B_2, C şi P.P.

Bibliografie

1. SJÖGREN H. S. C. — *Acta ophth. K'hvn.*, 1933, 3, 151.
2. PETRESCU-COMAN V. — *Pediatria (Bucureşti)*, 1966, 4, 370.
3. ESCANDE J., DEGOS R. — *Presse Méd.*, 1968, 28, 1 421.
4. DIMITRIU GH. C. — Bolile colagenului, ediţia a II-a, Ed. Medicală, Bucureşti, 1968, 199.
5. STEIMBERG D., TALAL N. — *Ann. Int. Med.*, 1971, 1, 55.
6. KOIVUKANGAS T., SIMILA S., HEIKKINEN E., RASANEN O., WASZHOCKERT O. — *J. Pédiat.*, 1973, 51, 5, 943.
7. GRATWHOL A. A. — *Ann. Int. Med.*, 1977, 87, 703.
8. DOMNIŞORU L., COJAN I., ANGHEL I. — *Viaţa Medicală* (Bucureşti), 1978, 35, 2, 77.
9. DELCAMBRE B., MALIAR P., LEONARDELLI J., SULMAN CH., DONAZZAN M., CAPIER M. J., DEFRANCE D. — *Lille médical*, 1978, 23, 2, 73.

Sjögren (Torsten)

Descris în anul 1935 de către T. G. K. Sjögren, sindromul se caracterizează prin asocierea frecventă a cataractei congenitale cu oligofrenia. Este cunoscut şi sub denumirea de *„sindrom cataractă + oligofrenie simplă“*.

Simptomatologie.

Cataracta congenitală este la început de tip „zonal“ dar devine rapid totală ; este, de cele mai multe ori, bilaterală. Cataracta debutează de la naştere dar devine evidentă, de obicei, în jurul vîrstei de 4 ani.

Oligofrenie. Întîrzierea psihică se instalează tardiv, după o perioadă îndelungată de evoluţie psihică aparent normală şi variază de la simpla debilitate mintală, pînă la idioţie.

În mod frecvent se asociază şi manifestări clinice semnificative pentru rahitism : bose frontale ; fontanele larg deschise : mătănii costale ; şanţ Harisson toracic.

Prin simptomatologia sa, sindromul Sjögren (Torsten) se apropie de sindromul Marinescu-Sjögren ; diferă însă de el prin lipsa ataxiei spinocerebeloase.

Etiopatogenia este nelămurită. Sindromul are caracter ereditar și se transmite după modul recesiv autosomal, în mod egal la ambele sexe. În apariția și transmiterea ereditară a sindromului, se pare că consanguinitatea părinților joacă un rol important.

Studiile genetice (cariograma) au fost normale în toate cazurile cercetate.

Evoluția și prognosticul sînt rezervate. Datorită instalării progresive a tulburărilor psihice — uneori realizînd o adevărată idioție — adaptabilitatea socială a bolnavului este compromisă.

Tratament. Nu există un tratament operant în cazurile diagnosticate. Ca măsură profilactică utilă se recomandă evitarea consanguinității părinților.

Bibliografie

1. SJÖGREN (TORSTEN) G. K. — *Zschr. ges. Neurol. Pshychiatr.*, 1935, 152, 263.
2. LEIBER B., OLBRICH G. — Die klinischen Syndrome, Band I., Ed. Urban și Schwarzenberg, München-Berlin-Viena, 1966, 665.
3. RAVAULT P. M. — *Syndromes en ophtalmologie,* Guide-Dictionnaire, Ed. Doin-Doren, Paris, 1970, 328.

Sjögren (Torsten) — Larsson

Descris în anul 1957 de către G. K. T. Sjögren și T. Larsson, denumit și *„eritrodermia ihtioziformă"*, sindromul este caracterizat prin asocierea constantă : ihtioză congenitală + oligofrenie + diplegie spastică.

Simptomatologie.

Ihtioză congenitală. Chiar de la naștere se constată la copil colorația roșie a tegumentelor ; în decurs de cîteva zile ele devin îngroșate, lucioase, străbătute de numeroase fisuri (fine la început, apoi mai accentuate). Destul de rapid se instalează imaginea tipică a ihtiozei cutanate ; tegumentele devin hiperkeratozice, pe alocuri existînd zone de lichenificare (mai ales la suprafețele de flexie ale extremităților și în jurul articulațiilor mari și palmo-plantar). Ulterior, colorația roșie a tegumentelor dispare, dar aspectul lor ihtioziform rămîne definitiv pe gît, în axile și mai puțin pe trunchi.

Oligofrenie. Întîrzierea psihică, evidentă după primul an de viață, este variabilă ca intensitate ; merge de la debilitate mintală pînă la idioție. Uneori se însoțește de dislalie.

Diplegie spastică, manifestată sub forma unor pareze sau paralizii spastice, localizate în special la extremitățile inferioare (evocînd maladia Little) ; cu timpul afectează și membrele superioare.

Reflexele osteotendinoase sînt exagerate la membrele inferioare. Uneori se asociază și clonus la membrele inferioare și semnul Babinski prezent.

Nanism, prezent de la naștere și accentuat pe măsura înaintării în vîrstă.

Anomalii asociate inconstant :

— degenerescență maculară, cu diminuarea vederii ; cataractă congenitală ;

— degenerescența tracturilor cerebeloase ;

— distrofie craniană : modificări de formă craniană ; pilozitatea capului rară și fragilă ; hipertelorism ;

— convulsii tonico-clonice generalizate ;

— anomalii dentare : hipoplazia smalțului dentar ; oligodonție ;

— scheletice : picior strîmb congenital ; genu valgum ; cifoscolioze ; metacarp şi metatars scurtate şi îngroşate ;

— anomalii nesistematizate ale dermatoglifelor : numeroase bucle şi creste digitale.

Etiopatogenie. Sindromul Sjögren-Larsson are caracter familial şi ereditar ; se transmite după modul recesiv autosomal. Consanguinitatea părinţilor pare să joace un rol important în apariţia şi în transmiterea anomaliilor acestui sindrom.

Evoluţia şi prognosticul sînt rezervate, datorită caracterului progresiv al manifestărilor clinice. Oligofrenia şi diplegia spastică sînt tulburările care impiedică, în mare măsură, o viaţă normală la aceşti bolnavi.

Tratament. Nu există un tratament etiologic. Evitarea consanguinităţii părinţilor constituie o măsură profilactică utilă, capabilă să reducă numărul cazurilor de sindrom Sjögren-Larsson la descendenţi.

Bibliografie

1. SJÖGREN T. K. G., LARSSON T. — *Acta psychiatr. neurol. Scand.*, 1957, supl 32, 113, 1.
2. AITA A J. — Manifestări neurologice în bolile generale (traducere), Ed. Medicală, Bucureşti, 1968, 663.
3. RAVAULT P. M. — Syndromes en ophtalmologie, Guide-Dictionnaire, Ed. Doin-Doren, Paris, 1970, 329.
4. GEORMĂNEANU M. — Patologie indusă prenatal, Ed. Medicală, Bucureşti, 1978, 624.

Smith — Lemli — Opitz

Descris în anul 1964 de către D. Smith, L. Lemli şi J. Opitz, sindromul a primit denumirea de *„sindrom R.S.H.“* de la iniţialele celor 3 cazuri pe care le publică autorii. După scurt timp această denumire a fost abandonată, aşa încît astăzi sindromul este cunoscut în literatura medicală numai cu numele autorilor.

Cazurile clinice descrise de autori se aseamănă mult cu descrierea precedentă a unor cazuri, încadrate şi denumite *„sindrom Ulrich-Feichtiger“*, termen impropriu, folosit rareori şi astăzi, pentru acelaşi sindrom. S-a reuşit astăzi să se precizeze şi să se delimiteze net cele două sindroame asemănătoare, aşa încît ambele entităţi au devenit distincte.

Sindromul Smith-Lemli-Opitz reprezintă asocierea constantă a nanismului cu encefalopatie şi cu numeroase dismorfii.

Simptomatologie.

Nanismul, cu debut precoce, constituie primul semn de boală. În 1/3 din cazuri debutează în viaţa intrauterină iar după naştere continuă să devină evident, pe măsura înaintării în vîrstă, fiind cel mai evident în jurul vîrstei de 1 an. Nanismul este armonic, păstrîndu-se totdeauna proporţiile corporale ; de cele mai multe ori se însoţeşte şi de un deficit ponderal.

Nanismul se însoţeşte de întîrzierea vîrstei de osificare faţă de vîrsta cronologică.

Encefalopatie, manifestată prin :

— debilitate mintală de intensitate medie ;

— hipotonia musculaturii scheletice cu întîrzierea sau, excepţional, chiar cu imposibilitatea mersului ;

— vărsături reflexe, mai ales la copilul mic ;

— convulsii tonico-clonice ;

— modificări necaracteristice ale E.E.G.

Dismorfii diverse, cele mai importante fiind cele cranio-faciale, ale extremităţilor şi ale organelor genitale externe (la băieţi).

Anomaliile cranio-faciale :

— microcefalie (foarte frecventă) ;

— urechi malformate sau malimplantate (joase sau posterioare) ;

— micrognatism ; boltă palatină ogivală ; fantă palatină ; anomalii de implantare, de număr sau de formă dentară ; hipertrofia rebordului alveolar ; luetă bifidă ;

— narine anteversate ; nas mic, turtit ;

— oculare : ptoză palpebrală ; strabism convergent ; epicantus ; fante palpebrale antimongoloide ; hipertelorism.

Anomalii ale extremităţilor :

— la mîini : polidactilie (în special hexadactilie) ; clinodactilie ; sindactilie ;

— la picioare: sindactilie (în special a degetelor II cu III); polidactilie (predomină şi aici tot hexadactilia) ; brahidactilie ; picior bont.

Anomalii ale dermatoglifelor :

— triradius axial situat distal ;

— pliu palmar median ;

— foarte numeroase bucle şi turbioane digitale.

Anomalii genitale externe : prezente numai la băieţi, sub formă de:

— criptorhidie (în circa 40% din cazuri) ;

— hipospadias (în circa 55% din cazuri) ;

— penis mic ;

— scrot hipoplazic.

Alte anomalii asociate inconstant :

— hemangioame cutanate ;

— anomalii osoase : exostoze ; scolioze ; cifoze ;

— cataractă congenitală ;

— malformaţii cardiovasculare : comunicări interatriale sau interventriculare ; stenoză aortică ;

— malformaţii renale : rinichi hipoplazic ; calice şi bazinet largi şi scurte.

Examenele de laborator şi anatomopatologice (ale SNC şi ale gonadelor) nu arată modificări importante.

Electroencefalograma şi encefalografia gazoasă au indicat în 7 din cazurile cercetate, anomalii bioelectrice sub forma unor trasee hipovoltate şi aspecte de atrofie corticală şi dilatări ale ventriculilor cerebrali.

Pentru aspectul mai mult sau mai puţin asemănător, sindromul Smith-Lemli-Opitz trebuie diferenţiat de nanismul intrauterin idiopatic (descris de Rossier şi col.) ; în acesta din urmă, lipsesc anomaliile organelor genitale externe iar intelectul este totdeauna normal.

De asemenea, va trebui diferenţiat de „sindromul copiilor născuţi din mame alcoolice“ (vezi acest sindrom), de care se diferenţiază greu, numai pe aprecieri de nuanţe clinice şi pe antecedentele de alcoolism cronic al mamei.

Mai greu este de făcut diagnosticul diferenţial cu „sindromul Ullrich-Feichtiger“ (vezi acest sindrom), în care însă lipsesc microcefalia şi întîrzierea psihică iar dezvoltarea pondero-staturală este normală.

Etiopatogenia sindromului nu este elucidată.

Îmbolnăvirile au fost diagnosticate, în cele mai multe cazuri, la vîrsta de sugar şi numai rareori la copilul mic, aceasta pledînd pentru o disembriopatie survenită în primele luni de gestaţie. În anul 1978 se cunoşteau 75 cazuri ; caracterul net familial al sindromului este demonstrat prin distribuţia celor 75 de cazuri de îmbolnăviri, în 59 familii.

Transmiterea bolii după modul autosomal recesiv s-a găsit în 25% din numărul de cazuri. În familiile bolnavilor s-a dovedit existenţa unor malformaţii minore, dintre cele pe care le prezenta şi bolnavul. Predominanţa bolii la sexul masculin este netă (70% din bolnavi) ; în schimb, mortalitatea la fete este mai ridicată şi mai precoce decît la băieţi.

Evoluţia şi tratamentul sînt nefavorabile pe de o parte datorită encefalopatiei, de multe ori convulsivantă, pe de altă parte datorită asocierii unor anomalii cardiovasculare, renale sau cerebrale, care pot evolua sever.

Tratament. Posibilităţile terapeutice specifice sînt reduse, în ciuda precocităţii stabilirii diagnosticului.

Psihoterapia, educarea în şcoli ajutătoare, precum şi corecţia chirurgicală a unor anomalii (faciale, genitale) constituie singurele mijloace terapeutice de care pot beneficia bolnavii.

Sfatul genetic este dificil, deoarece trebuie făcut un amplu studiu clinic şi familial al bolnavului, cercetînd totodată — pentru a putea stabili diagnosticul prin excludere — cariotipul tuturor membrilor familiei sale. Nu există încă criterii genetice de certitudine, atît în ceea ce priveşte diagnosticul exact cît şi de transmitere a anomaliei genetice. Diagnosticul antenatal nu este posibil în etapa actuală.

Bibliografie

1. SMITH D., LEMLI L., OPITZ J. — *J. Pédiat.*, 1964, 64, 210.
2. RAVAULT P. M. — Syndromes en ophtalmologie, Ed. Doin-Doren, Paris, 1970, 330.
3. REGNIER CL., BOYER P., BARTHE PH., ROCHICCOLI P., BONAFE L. J. — *Arch. Franç. Péd.*, 1971, *3*, 339.
4. JONES K., SMITH D. — *Lancet.*, 1973, 2, 999.
5. JOHNSON V. P. — *Z. Kinderheilk.*, 1975, 119, 221.
6. CRUVEILLER J., MSIKA S., LAFOUCARDE J. — *Ann. Pédiat.*, 1977, 24, 12, 843.
7. GEMME G., BONALI E., RUFFA G., SBOLGI P. — *Minerva Pédiat.*, 1978, 30, 10, 805.

Sotos

Descris în anul 1964 de către J. F. Sotos, sindromul care-i poartă numele şi care mai este denumit *„gigantismul cerebral la copii“* asociază în mod constant gigantismul cu pubertatea precoce, cu dismorfii craniofaciale şi scheletice, cu anomalii ale dermatoglifelor şi cu o encefalopatie neevolutivă.

Sindromul Sotos s-a dovedit a nu fi chiar atît de rar pe cît se credea, pînă în 1977 (Zonana J. şi col.) publicîndu-se peste 80 de cazuri, în mare majoritate la copii şi numai în mod excepţional şi la adulţi.

Simptomatologie.

Gigantismul constituie cel mai evident şi precoce semn clinic al bolii. Încă de la naştere copiii prezintă greutatea peste 3 500 g şi talia de peste 52 cm, iar la sfîrşitul primului an de viaţă ajung la greutatea de peste 12 kg şi talia de peste 80 cm.

Creşterea staturală şi ponderală continuă apoi într-un ritm înalt, superior vîrstei cronologice dar încetează în perioada pubertară, a adolescenţei şi a adultului tînăr, aşa încît la vîrsta adultului, bolnavii prezintă o talie corespunzătoare vîrstei sau uşor crescută.

Pubertatea precoce se instalează destul de rapid, caracterele sexuale secundare apărînd la copii de la vîrsta de 8—10 ani ; organele genitale externe sînt mai dezvoltate decît la martorii de aceeaşi vîrstă. Totuşi, M. Colle şi colab. (1978) publică un caz în care bolnavul a prezentat disgenezie gonadică severă.

În cazul pubertăţii precoce se încadrează şi apariţia precoce a dentiţiei definitive şi vîrsta osoasă mult avansată faţă de vîrsta cronologică (cu un decalaj de 2—4 ani).

Dismorfii craniofaciale, contribuind şi ele la aspectul de gigantism prin :

— macrocefalie importantă, cu dolicocefalie ;

— bose frontale mari ;

— pilozitate capilară frontală foarte înaltă ;

— macrostomie ;

— prognatismul maxilarului superior ;

— boltă palatină ogivală ;

— fisură labio sau/şi palatină ;

— hipertelorism ; fante palpebrale antimongoloide ;

— pavilioane auriculare mari, jos implantate.

Dismorfia extremităţilor :

— extremităţi lungi şi groase, cu aspect acromegalic ;

— genu valgum ;

— picior plat.

Modificările dermatoglifelor constituie semne constante ale sindromului Sotos şi permit, pe de o parte, să se demonstreze originea antenatală a afecţiunii, iar pe de alta, să ajute la precizarea diagnosticului. Ele constau în :

— imagine complexă hipotenariană ;

— triradius axial în t′ ;

— imagine de „A“, situată pe marginea radială a mîinii, cu număr de creste anormal de ridicat.

Encefalopatia se manifestă sub formă de :

— retard psihomotor variabil (Q.I. oscilează între 18 şi 91, valorile medii situîndu-se în jur de 60) ;

— convulsii tonico-clonice, localizate sau generalizate, cu timpul putîndu-se vorbi de o adevărată comiţialitate ;

— ataxie cerebeloasă, cu mers nesigur, titubant, cu lărgirea exagerată a bazei de susţinere ; mişcări incoordonate ale mîinilor ; ticuri diverse ;

— tulburări psihice : de afectivitate ; instabilitate psihomotorie ; întîrzierea şi tulburarea limbajului.

Examenele radiologice confirmă existenţa dismorfiilor cranio-faciale şi scheletale constatate la examenul clinic obiectiv.

În plus, în unele cazuri se constată o lărgire a şeii turceşti.

Encefalografia gazoasă evidenţiază de multe ori dilatarea ventriculilor cerebrali, iar *electroencefalograma* indică modificări nesistematizate ale traseelor electrice, de suferinţă emisferică sau biemisferică, sub forma unor trasee hipovoltate sau a unor descărcări undă-vîrf şi unde theta, în special în cazurile în care comiţialitatea a devenit o tulburare clinică permanentă.

Examenele de laborator indică în mod inconstant :

— hiperglicemie ;

— creşterea titrului plasmatic de TSH.

Etiopatogenia nu a fost pe deplin elucidată.

Faptul că încă de la naştere sînt evidente unele manifestări patologice (gigantism, dismorfii diverse) sugerează posibilitatea existenţei unei tulburări embrionare — ar fi deci o embriopatie — în care noxa patogenă (necunoscută încă) ar interveni foarte precoce, de obicei în prima lună de gestaţie ; astfel judecînd, se exclude etiologia cariopatică, susţinută de unii autori (dar fără a se aduce argumente convingătoare în acest sens).

Alţi autori consideră că la baza apariţiei sindromului Sotos stă o dereglare hipotalamo-hipofizară, susţinută de creşterea valorilor plasmatice ale TSH şi, uneori, de aspectul lărgit al şeii turceşti, precum şi de creşterea glicemiei, întîlnită în unele cazuri, ca efect indirect al hipersecreţiei TSH asupra pancreasului ; totuşi, titrurile normale ale mai multor hormoni hipotalamo-hipofizari şi absenţa modificării şeii turceşti, în cele mai multe din cazuri, nu pledează pentru ipoteza tulburării hormonale.

În privinţa modalităţii genetice de transmitere a bolii au existat şi există controverse. Mult timp s-a considerat că boala apare sporadic ; dacă se cercetează familia bolnavului, cu mare atenţie, se constată de cele mai multe ori, la părinţi şi uneori şi la fraţi şi veri, unele semne fruste de boală, ceea ce l-a determinat pe Mc Kusick V. să considere că transmiterea bolii se face după modul autosomal recesiv, deşi alţi autori susţin modalitatea eredităţii autosomal dominante.

Este demonstrat, în cele mai multe cazuri, caracterul familial al anomaliei, cu egală expresie la ambele sexe ; vîrsta paternă se pare că joacă un rol important în apariţia bolii, favorizînd apariţia de noi mutaţii genetice la descendenţi.

Evoluţia şi prognosticul sînt benigne. Chiar şi encefalopatia poate evolua de multe ori favorabil, cunoscîndu-se faptul că aspectul ei este de regulă neevolutiv ; rareori comiţialitatea poate constitui un factor agravant al prognosticului, atît prin dificultăţile terapeutice cît şi prin dificultatea acestor bolnavi de a desfăşura o activitate normală vîrstei.

Tratamentul este inoperant.

Retardul psihomotor va fi corectat prin frecventarea unor instituţii diferenţiate, ajutătoare.

Comiţialitatea va beneficia de o supraveghere neuropsihiatrică atentă şi de o terapie anticonvulsivantă obişnuită.

Bibliografie

1. SOTOS J. E., DODGE P. R., MUISHEAD D., CRAWFORD J. D., TALBOT N. B. — *New Engl. J. Med.*, 1964, 271, 109.
2. JAEKEN J., VANDER-SCHEUREN M., EECKELS R. — *Z. Kinderheilk.*, 1972, 112, 109.
3. LE MAREC B., LECORNU M. — *Péd. (Lyon)*, 1976, 31, 5, 497.
4. GEMELLI M., DE LUCA F., MAGAZZU G. — *Minerva Pédiat.*, 1976, 28, 35, 2 147.
5. GELLIS J., FEINGOLD M. — *Amer. J. Dis. Child.*, 1977, 131, 5, 579.
6. ZONANA J., SOTOS J. E., ROMSHE C., FISCHER D., ELDERS J., RIMOIN D.— *J. Pédiat.*, 1977, 91, 2, 251.
7. COLLE M., BATTIN J., ANDEBERT A., CHAVOIX P. — *Bordeaux médical*, 1978, 11, 4, 303.

Splanlang — Tappeiner

Descris în anul 1927 de către H. Splanlang şi completat în anul 1937 de către H. Tappeiner, sindromul care astăzi le poartă numele este caracterizat prin asocierea : hiperkeratoză palmo-plantară + alopecie.

Simptomatologie.

Hiperkeratoză palmo-plantară evidentă chiar de la naştere. Îngroşarea tegumentelor palmare şi plantare, mai ales pe suprafeţele de flexie ale degetelor, se asociază cu papule cornoase, foliculare, confluente, localizate mai ales la coate, genunchi, fese.

Hiperhidroză evidentă mai ales la nivelul extremităţilor.

Alopecie, totală sau parţială.

Rareori, se mai pot asocia : oligodactilie (de obicei 4 degete, fie la mînă, fie la picior), cataractă congenitală sau/şi keratită marginală, distrofie corneeană.

Etiopatogenie. Anomaliile sindromului Splanlang-Tappeiner se datorează unei tulburări în dezvoltarea ţesutului ectodermal, transmisă ereditar, prin mecanisme încă nelămurite.

Tratament nu există.

Bibliografie

1. SPLANLANG H. — *Zschr. Augenhk. (Berlin)*, 1927, 62, 21.
2. RAVAULT P. M. — Sindromes en ophtalmologie, Guide-Dictionnaire, Ed. Doin-Doren, Paris, 1970, 333.
3. VULCAN P. — Semne şi simptome cutanate în patologia generală, Ed. Medicală, Bucureşti, 1972.

Stein — Leventhal

Încă din anul 1935, I. F. Stein împreună cu M. L. Leventhal au individualizat din grupul amenoreelor prin disfuncţie ovariană sindromul care le poartă numele dar care apare în unele publicaţii şi sub alte denumiri: *„sindrom Stein“*, *„sindrom Mamon“* sau *„sindromul ovarelor polichistice“*. Acest sindrom este caracterizat clinic prin amenoree, hirsutism şi sterilitate, biochimic prin hiperproducţie ovariană de testosteron (sau precursorul acestuia, androstendion) şi histopatologic prin ovare polichistice.

Simptomatologie.

Amenoreea primară, secundară sau oligomenoreea, prin lipsa ciclurilor ovulatorii constituie simptomul cardinal al sindromului, în perioada în care ar trebui să se instaleze ciclul menstrual. În unele cazuri, pubertatea se instalează tardiv, între 14 şi 18 ani, iar ciclurile menstruale sînt neregulate, reduse şi cu tendinţă rapidă la amenoree definitivă.

Curba termică bazală a acestor fete este monofazică, indicînd existenţa unor cicluri anovulatorii.

Hirsutism accentuat, cu apariţie precoce. Pilozitatea excesivă păstrează caracterele repartiţiei feminine dar, de multe ori, se observă şi apariţia pilozităţii de tip masculin (creşterea mustăţilor, a părului feţei).

Uneori se constată chiar uşoara îngroşare a vocii tinerelor fete.

Sterilitatea constituie semnul tardiv al bolii.

Anomalii asociate inconstant :

— acneea feţei, asemănătoare cu cea a băieţilor aflaţi la pubertate ;

— adipozitate excesivă, tronculară şi la şolduri, dar cu coapse subţiri ;

— sîni mici ;

— oprirea creşterii (din cauza sudurii premature a cartilajelor de conjugare şi a osificării rapide a nucleilor de creştere) ;

— constipaţie ;

— meno-metroragii ;

— hipertrofia clitorisului (ca semn de virilizare excesivă).

Examenele de laborator prin dozări hormonale indică :

— creşterea titrului de gonodotrofine totale, din cauza numărului crescut de celule interstiţiale secretante hormonale din ovare ;

— titrul plasmatic de hormon L.H. creşte semnificativ la stimularea iterativă cu hormon hipotalamic;

— creşterea, uneori considerabilă, a titrului plasmatic al estrogenilor ;

— creşterea eliminării urinare de 17-cetosteroizi ;

— testul la clomifen pozitiv, manifestat prin apariţia unui ciclu ovulator.

Examenul anatomopatologic este hotărîtor pentru confirmarea diagnosticului.

Celioscopia, metodă modernă de endoscopie, utilizată la fetiţe trecute de 3 ani, permite, printr-o tehnică relativ simplă, să se facă un examen direct al organelor genitale interne. Cu ajutorul unui celioscop tip Palmer, ce se introduce în cavitatea abdominală printr-o incizie parietală, se explorează diferitele regiuni ale pelvisului, permiţîndu-se totodată, dacă este necesar, să se facă şi o biopsie a gonadelor. În plus, are avantajul că, folosindu-se un specul tip Cusco sau Plantureux, se poate face această explorare la virgine. Fără a înlocui complet laparatomia exploratorie, celioscopia are şi avantajul că poate fi repetată, ori de cîte ori se impune o nouă explorare genitală.

Celioscopia evidenţiază ovare sclerochistice, cu scleroză corticală şi micropolichistoză ; au aspect neted, sidefiu, înconjurate de o albuginee lucioasă.

Examenul microscopic, realizat prin biopsie per-celioscopie, evidenţiază o bandă fibroasă corticală (albugineea hipertrofiată), ce formează o barieră între foliculi şi cavitatea pelviană. Corpii galbeni lipsesc, în schimb foliculii ovarieni sînt prezenţi dar anormal structuraţi ; ei prezintă o granuloasă foarte subţire sau inexistentă, teaca lor internă este mult hipertrofiată şi există nişte mici vestigii de corpi fibroşi.

Vaginul este normal conformat iar uterul uneori normal, alteori hipoplazic, cu endometrul atrofic.

Etiopatogenie. Sindromul Stein-Leventhal este o formă de disgenezie gonadică de origine centrală, datorată tulburării mecanismului de control homeostatic neuroendocrin, cu tulburarea secreţiei exocrine şi endocrine a ovarului şi hiperproducţie de testosteron şi de precursorul său androstendion, ovarul devenind ca funcţie un „ovar testoid“. Imaturitatea funcţională ovariană se datorează unui deficit primar de F.S.H. (foliculostimulină hipofizară), responsabilă de imaturitatea foliculară, de insuficienţa secreţiei de estrogeni şi de anovulaţie. Există, de asemenea, la aceşti bolnavi, o hipersensibilitate hipofizară la estrogenii circulanţi, ceea ce duce la o eliminare crescută de L.H. (luteostimulină) şi hiperstimulare ovariană la hipersecreţia de hormoni androgeni, precum şi o hipersecreţie primitivă de LHRH hipofizar.

Hiperactivitatea hipofizei nu este inhibată de mecanismul obişnuit de „feed-back“, constituit de excesul de androgeni şi estrogeni din circulaţie.

În numeroase cazuri a fost demonstrat caracterul familial al sindromului, în aceeaşi familie fiind afectate două sau mai multe surori, ceea ce pledează pentru transmiterea autosomal dominantă. În unele din cazurile cercetate s-au descris anomalii ale cariotipului (mozaicism), dar se pare că între aberaţiile cromozomale şi clinica bolii nu ar fi nici o legătură.

Afecţiunea este condiţionată genetic dar nu se ştie încă dacă este vorba de o singură mutaţie genetică sau de o poligenie, responsabilă de anomalia genitală caracteristică acestui sindrom.

Riscul de recurenţă a bolii la descendenţi (după Mocanda-Lorenzo, citat de C. Maximilian şi col., 1977) ar fi de 5—10%.

Evoluţia este bună dar sterilitatea viitoarelor femei poate constitui motiv de insatisfacție, regrete și eventual reproșuri, în viața tînărului cuplu.

Tratament. Dintre toate simptomele sindromului, cel pentru care se încearcă un tratament este amenoreea și, legat de ea, sterilitatea și hirsutismul. Cu toate încercările, hirsutismul rămîne de necorectat ; în schimb, amenoreea și uneori și sterilitatea pot fi corectate prin :

— corticoterapie în doză mare și pe timp îndelungat ;

— tratament chirurgical, constînd într-o rezecție cuneiformă a ovarului.

Ambele metode pot da uneori rezultate bune dar temporare și trebuie încercate tîrziu, la vîrsta la care tînăra femeie dorește să aibă un copil, deoarece ele reușesc să restabilească funcționalitatea ovariană, producînd ovulații normale dar pentru perioade de 3—4 luni.

Deoarece ovarele bolnavelor sînt foarte sensibile la inductorii ovulației, s-a introdus în terapeutica acestor cazuri citratul de clomifen (Clomid), care activează la nivel central, prin intervenția sa asupra axei hipotalamo-hipofizare și cu efect prompt, favorizînd eliberarea de gonadotrofine.

Clomifenul se administrează în doze de 50 mg pe zi, oral, timp de 5 zile, înainte de 2—3 cicluri menstruale ; în caz de răspuns negativ, se poate crește doza la 100—150 mg pe zi, prelungindu-se și timpul de administrare de la 5 la 10 zile.

În multe cazuri, un astfel de tratament reușește să declanșeze un ciclu ovulator și totodată un ciclu menstrual.

Deși rezultatele sînt de multe ori bune, se impune mare prudență în administrarea clomifenului — dealtfel se recomandă ca astfel de tratamente să se aplice în spital sau în condiții de ambulatoriu dar sub control medical permanent — deoarece poate determina incidente sau accidente neplăcute :

— erupții cutanate, ce nu dispar imediat după suprimarea tratamentului, ci după o perioadă îndelungată de timp, pentru a reapărea cu intensitate și mai mare la reluarea tratamentului ;

— alopecii tranzitorii ;

— hemoragii intraperitoneale prin dezvoltarea chistică exagerată a ovarelor și ruperea unor chisturi ;

— hipotrofia ovarelor.

Utilizat cu prudență, clomifenul rămîne deocamdată singurul medicament eficient în combaterea amenoreei și poate prin aceasta și a sterilității.

Bibliografie

1. STEIN I. F., LEVENTHAL M. L. — *Amer. J. Obstetr. Gynec.*, 1935, 29, 181.
2. COHEN M. — *Fertil. Steril.*, 1966, 17, 765.
3. FILIPESCU I., BÎRLOIU R., MATEȘ V., PREOTEASA C., ORĂDEANU L. — Ginecologie infantilă, Ed. Medicală, București, 1969, 225.
4. CANLORBE P., BORNICHE P., CHARTIER M. — *Ann Pédiat.*, 1971, 18, 10, 589.
5. KULIN H. E., REITER E. O. — *Pediatr. Res.*, 1976, 10, 46.
6. EMPERAIRE C., RIVIÈRE J. — *Bordeaux médical*, 1977, 10, 25, 1 741.
7. MAXIMILIAN C., DUCA-MARINESCU D. — Sfaturi genetice, Ed. Scrisul Românesc, Craiova.
8. LECOMTE P., KUTTENN F., MOUVAIS-JARVIS P. — *Nouv. Presse Méd.*, 1978, 7, 5, 355.

Stevens — Johnson

În anul 1916 Rendu descrie parţial, iar în anul 1917 Fiessinger aduce unele completări la cunoaşterea „*ectodermozei erozive pluriorificiale*“, afecţiune inclusă în cadrul larg al eritemului exsudativ polimorf. Ulterior, în anul 1922, M. A. Stevens împreună cu F. C. Johnson studiază şi apoi descriu magistral această dermatită gravă a copilului, caracterizată prin triada simptomatică specifică : afectarea stării generale + inflamaţia difuză a mucoaselor + exantem. Cunoscut de atunci sub denumirea curentă de „*sindrom Stevens-Johnson*“, mai apare însă în literatura medicală şi sub numeroase sinonimii : „*eritem exsudativ poliform Hegglin*“, „*sindrom oculo-cutaneo-mucos*“, „*dermato-stomatită*“, *eritem multiform exsudativ major*“, „*eritem multiform periorificial*“, „*eritem poliform major*“, „*herpes conjunctivo-irian*“, „*dermato-stomato-oftalmia infecţioasă*“, „*erupţia febrilă cu stomatită şi oftalmie*“, „*dermatita Baeder*“.

Simptomatologie. De obicei debutul bolii este brusc şi zgomotos, precedat de fenomene gripale : ascensiune termică, cefalee, curbatură, rinită, catar conjunctival. In ziua a 4-a—a 5-a febra urcă brusc la 39°—40° iar starea generală se alterează progresiv. Rareori debutul este lent şi progresiv.

Alterarea stării generale, manifestată printr-un ansamblu de simptome clinice, este deseori atît de gravă, încît simulează o boală infecţioasă severă şi se manifestă prin :

— hiperpirexie ; febra este ridicată (39°—40°), rareori oscilantă şi de cele mai multe ori în platou ;

— catar oculo-nazal, însoţit de hiperemie conjunctivală şi faringiană ;

— tuse uscată, iritativă ;

— dureri abdominale difuze ;

— artralgii, mialgii ;

— cefalee ;

— deshidratare (prin vărsături, transpiraţii şi polipnee) cu tendinţă la colaps ; la sugar şi copilul mic, deshidratarea este favorizată şi de numeroasele scaune lichide, care apar în faza de debut a bolii ;

— stare de prostraţie ;

— agitaţie, delir şi rareori convulsii sau comă ; alterarea stării generale poate dura uneori cîteva săptămîni.

Manifestări din partea mucoaselor :

— Mucoasa bucală : la nivelul joncţiunii cutaneo-mucoase a buzelor apare o erupţie eritemato-papuloasă sau veziculo-buloasă şi tumefierea orificiului cavităţii bucale ; deschiderea gurii devine dureroasă.

Ulterior apare stomatită intensă şi difuză, cuprinzînd mucoasa jugală, limba, gingiile şi lueta.

Pe mucoasă apar numeroase vezicule mici (de cîţiva mm diametru), uşor detaşabile, lăsînd apoi mici ulceraţii acoperite de false membrane. Uneori apare sialoree abundentă, cu miros fetid.

Depozitele pseudomembranoase din cavitatea bucală pot preta la confuzii cu difteria ; la aceasta din urmă însă nu apar niciodată false membrane pe buze şi gingii, aşa cum se întîlnesc în sindromul Stevens-Johnson.

— Mucoasa nazală inflamată produce în exces un exsudat muco-purulent sau sanguinolent ; apar apoi numeroase cruste care obstruează narinele.

— Conjunctivele (atît bulbare cît şi palpebrale) sînt hiperemiate ; apare la început o secreţie oculară seroasă, care în scurt timp devine purulentă sau hemoragică. Pleoapele sînt edemaţiale, încît uneori nu se pot deschide. Alteori apare pe pleoape o erupţie eritemato-papuloasă şi leziuni ulcerative sau mici hemoragii. In formele grave leziunile palpebrale se extind şi la cornee, producînd numeroase ulceraţii care se suprainfectează şi pot duce la iridociclită, panoftalmie şi cecitate consecutivă acesteia. Leziunile oculare dispar într-un interval de timp variind între 3 şi 6 săptămîni ; uneori, după vindecare, rămîn cicatrice conjunctivale şi leucom al corneei.

— Mucoasa traheo-bronşică este afectată şi ea de procesul inflamator; bolnavul prezintă senzaţia de opresiune toracică şi tuse uscată.

— Mucoasele genito-urinare prezintă uneori numai un eritem intens sau alteori, leziuni buloase ; din punct de vedere clinic bolnavii prezintă retenţie urinară (cînd este interesată mucoasa vezicii urinare), hematurie sau insuficienţă renală acută, prin leziuni glomerulare şi tubulare renale (adesea prin necroză tubulară).

— Mucoasa gastro-intestinală inflamată determină apariţia durerilor esofagiene şi gastrice, dureri la defecare, sau, extrem de rar, oprirea tranzitului intestinal.

Manifestările cutanate pot preceda celorlalte manifestări clinice sau pot apărea tîrziu.

Apare pe tegumente, predominînd pe feţele de extensie ale membrelor şi pe gît, un eritem polimorf bulos. Alteori se localizează în jurul orificiilor naturale leziuni cutanate ca macule sau papule, după care apar rapid bule efemere ; după vindecare apar ulceraţii, apoi cruste brune. În cazurile grave, erupţia poate îmbrăca aspect purpuric sau chiar de decolare epidermică intensă.

Indiferent de formă, manifestările cutanate evoluează în puseuri succesive. Durata evoluţiei exantemului este de 2—3 săptămîni. După vindecare, în multe zone ale tegumentelor (sprîncene, gene) se instalează alopecii tranzitorii.

Manifestări neurologice, prezente în 10% din cazuri, fie sub forma unui meningism, însoţit de hiperalbuminorahie, fie a unor tulburări neurologice severe (convulsii, hemiplegii, pareze) datorate unor hemoragii cerebrale în focar, unui sindrom meningo-encefalic abacterian sau unei poliradiculonevrite.

Alte manifestări clinice inconstante:

— catar inflamator bronşic, însoţit de tulburări de ventilaţie ; tuse şi expectoraţie abundentă ;

— faringo-traheită sufocantă ;

— bronhopneumonii de suprainfecţie ;

— pneumonii „atipice“, însoţite de manifestări funcţionale severe sau uneori asimptomatice (descoperite la examenul radiologic pulmonar).

Examenele de laborator furnizează rezultate nespecifice şi nesemnificative. Singurele modificări biologice constante sînt :

— hiperleucocitoză cu eozinofilie ;

— VSH accelerată ;

— proteinurie importantă, dar tranzitorie ;

— hiperalbuminorahie.

În cadrul *diagnosticului diferenţial* se vor elimina :

— Pemfigusul malign subacut Brocq, în care semnul Nikolski este pozitiv (simpla frecare a tegumentelor aparent sănătoase determină formarea unor vezicule).

— Sindromul Lyell, caracterizat prin prezenţa de leziuni cutanate eritemato-buloase generalizate, creînd aspectul de „bolnav opărit“.

— Sindromul Fiessinger-Leroy-Reiter în cadrul căruia, la leziunile cutanate polimorfe, se asociază uretrita, conjunctivita şi sindromul dizenteric.

Anatomie patologică. Leziunea caracteristică a sindromului este inflamaţia catarală sau pseudo-fibrinoasă a tuturor mucoaselor care s-au format la nivelul orificiilor, prin invaginarea ectodermului ; de aici şi denumirea de ectodermoză. Leziunile cutanate sînt diverse (macule, papule, vezicule, bule, ulceraţii sau chiar zone întinse de decolare epidermică) şi apar pe un fond de edem local accentuat.

La baza lor stă un proces de necroză a stratului malpighian, fără acantoliză ; cavitatea flictenelor conţine numeroase limfocite, histiocite şi rare eozinofile. În derm, se constată edem şi infiltrat perivascular cu numeroase polinucleare, unele dintre ele prezentînd fragmente nucleare sau corioliză.

În cazuri grave, cu evoluţie rapidă, se constată dezlipirea corpului mucos, cu balonizare celulară. După predominanţa leziunilor cutaneo-mucoase, sindromul Stevens-Johnson are 3 grade de intensitate :

1. eritem exsudativ polimorf cu participarea mucoaselor ;

2. forma de trecere ;

3. ectodermoza pluriorificială.

Etiopatogenie. Sindromul apare mai frecvent la copilul mare şi la adolescent, mai rar la preşcolar şi excepţional sub vîrsta de 3 ani ; s-au citat cazuri la sugari şi chiar la nou-născuţi. Poate surveni izolat sau uneori în mici epidemii în sezonul rece (iarna sau primăvara) ; este mai frecvent la sexul masculin.

Apare în circumstanţe variate :

a) după administrarea unor medicamente : sulfamide (în special cu acţiune „retard"), penicilină, fenilhidantoină, fenobarbital, izoniazidă, unguente mercuriale, săruri de aur etc. ;

b) după ingestia unor alimente alterate ;

c) în cadrul unor procese infecţioase, bacteriene : lues ; tuberculoză ; septicemie (în special cu bacilul pseudomonas) şi în reumatismul poliarticular acut sau în infecţii virotice determinate de : Echo 9, Coxsackie B 5, A.P.C., adenovirusuri ; virusul psittacozei ; virusul hepatitic ; micoplasma pneumoniae.

Pentru natura infecţioasă a sindromului pledează o serie de fapte de observaţie, şi anume :

— caracterul sezonier al bolii (primăvara şi iarna) ;

— izbucnirea în mici epidemii ;

— prezenţa de leziuni pe mucoase ;

— demonstrarea efectului citopatogen pe culturile de ţesuturi (probabil datorită prezenţei unui virus, neidentificat încă) ;

— asocierea frecventă a sindromului Stevens-Johnson cu pneumonia atipică primară cu aglutinine la rece (presupunîndu-se chiar că ambele ar avea la origine acelaşi agent etiologic) ;

d) în unele afecţiuni maligne : reticuloze ; lupus eritematos diseminat;

e) în cursul vaccinării antivariolice, antipoliomielitice sau antirujeolice ;

f) sub acţiunea unor factori fizici de intensitate mare : frig ; lumină intensă ; razele X ;

g) apare însă şi fără o cauză cunoscută şi precizată (încă).

Multitudinea circumstanţelor în care apare sindromul Stevens-Johnson, diversitatea germenilor infecţioşi incriminaţi (virusul urlian, herpetic, al ornitozei, psittacozei, mycoplasma pneumoniae) aspectul clinic şi acţiunea favorabilă a medicaţiei antiinflamatorii pledează pentru ipoteza unei reacţii hiperergice.

Pentru natura alergică a sindromului pledează unele observaţii :

— asocierea frecventă la ectodermoză a unor exanteme de tip urticarian ;

— apariția ocazională în plasmă de autoaglutinine, capabile să producă aglutinarea rapidă a propriilor hematii ;

— eozinofilie sanguină pronunțată.

Prin simptomatologia clinică și etiopatogenia asemănătoare, sindromul Stevens-Johnson se apropie mult de sindromul Lyell (vezi acest sindrom); în primul, predomină leziunile mucoaselor, în timp ce în cel de-al doilea predomină leziunile cutanate (mai ales decolările mari cu necroză epidermică) ; evoluția în sindromul Lyell este mult mai gravă.

Astăzi teoria unicistă consideră necroliza toxică epidermică drept o variantă severă a eritemului polimorf, iar acesta ca fiind forma minoră a sindromului Stevens-Johnson. Eritemul polimorf, sindromul Stevens-Johnson și sindromul Lyell pot fi considerate forme clinice, de gravitate și intensitate diferită, ale aceleiași maladii (Bazex și colab.) :

— stadiul I, eritem polimorf ;

— stadiul II, sindrom Stevens-Johnson ;

— stadiul III, sindrom Lyell.

Evoluția și prognosticul, dacă se administrează tratament precoce și intensiv, sînt în general bune. Simptomatologia se ameliorează după 8—10 zile de evoluție severă. Febra scade în „lisis", starea generală se ameliorează iar leziunile cutaneo-mucoase evoluează spre vindecare. De obicei, vindecarea completă se obține în 3—6 săptămîni.

Recidivele sînt posibile și sînt legate de anotimpul rece. Prognosticul este întunecat de instalarea sechelelor oculare : leucom corneean, sinechii sau cecitate.

Uneori se asociază și manifestări viscerale (pulmonare, digestive) cu evoluție letală, mai ales în cazurile cu debut brusc și evoluție rapidă. Indicele de mortalitate este de 1% în formele comune și de 5—15% în formele foarte grave, complicate și netratate corect sau la timp ; moartea survine prin infecții pulmonare, renale, tulburări neurologice sau prin deshidratare acută și tulburări severe hidroelectrolitice.

Tratament.

General. Dacă a fost posibilă identificarea alergenului, se recomandă înlăturarea lui imediată.

Pentru combaterea „riscului" infecțios și a procesului inflamator, se recomandă :

— administrarea de antibiotice cu spectru larg (tetraciclină, ampicilină), în cazuri grave administrate în perfuzie ;

— administrarea de hormoni corticosteroizi (preferabil hemisuccinat de hidrocortizon i.v. în doză de 5 mg/kilocorp/zi sau prednison, în doză de 2 mg/kilocorp/zi, în primele 2 zile, atît pe cale parenterală (în special în perfuzie) cît și oral iar după aceea încă 10—12 zile numai pe cale orală ;

— reechilibrarea hidroelectrolitică și corectarea echilibrului acidobazic prin asigurarea unui aport hidric, electrolitic și caloric suficient, prin administrarea de soluții de glucoză, de aminoacizi și emulsii lipidice, prin perfuzie ;

— sedative : fenobarbital ; diazepam i.v. sau oral ; napoton etc.

În formele cu frecvente recidive, neinfluențate de terapia corticosteroidă, s-a încercat administrarea antimalaricelor de sinteză ; rezultatele au fost însă nesatisfăcătoare.

Local :

— aplicații de soluții sau unguente antiseptice pe leziunile cutaneo-mucoase ;

— instilații oculare de colir cu hormoni corticosteroizi.

Bibliografie

1. STEVENS A. M., JOHNSON C. F. — *Amer. J. Dis. Child.*, 1922, 64, 526.
2. TONI E. — *Minerva med.*, 1962, 53, 86, 3 189.
3. LUNDLAM G. B. — *Lancet*, 1964, 7 340, 958.
4. CONSTANTINESCU C., PETRESCU-COMAN V., CHIVULESCU N. — *Pediatria* (București), 1965, 5, 451.
5. CAROL O. M. — *J. Amer. med. Ass.*, 1966, 195, 8, 691.
6. HEGGLIN R. — Diagnosticul diferențial al bolilor interne, ediția a II-a (traducere), Ed. Medicală, București, 1969.
7. CADUDAL M. J. — *Méd. infant.*, 1971, 5, 297.
8. COLȚOIU AL., MATEESCU D., POPESCU S., DIACONU J. — *Dermato-venerologia*, 1974, 10, 2, 99.
9. COLȚOIU AL. — Sindroame de urgență în dermato-venerologie, Ed. Medicală, București, 1976, 226.

Sturge — Weber — Krabbe

Sindromul descris în anul 1879 de către Sturge, reluat și completat ulterior de către Weber (1922) și de către Krabbe (1934) reprezintă o formă completă de neuroangiomatoză encefalo-facială și este caracterizată prin asocierea angiomatozei cutanate și cerebrale cu manifestări oculare. Sindromul este cunoscut și sub numeroase sinonimii : *„sindrom Weber“, „sindrom Sturge-Weber-Dimitri“, „sindrom Weber-Dimitri“, „sindrom Parkes-Weber-Osler-Dimitri“, „sindrom Sturge“, „sindrom Kalischer“, „sindrom Krabbe“, „sindrom Sturge-Weber-Krabbe-Brushfield-Wyatt“, „sindrom Lawford“, „sindrom Schirmer“, „sindrom Milles“, „displazia congenitală neuroectodermală“, „ectodermoză congenitală“, „angiom cutaneo-cerebral“, „neuroangiomatoză encefalo-facială“, „angiomatoză encefalotrigeminală“, „angiomatoză meningo-oculo-facială“*.

Simptomatologie. În forma sa completă, sindromul cuprinde :

Angiomatoză cutanată, prezentă chiar de la naștere sau apărînd în prima copilărie, sub forma unor angioame plane sistematizate ale feței, denumite „naevus flammeus vasculosus“ ; acestea sînt pete de culoare roșu închis, plane (neproeminente la suprafața tegumentelor), localizate cel mai adesea la o jumătate a feței, în teritoriul de distribuire a nervului trigemen. Deseori nevii flammei depășesc mult limitele teritoriului trigeminal, cuprinzînd și o parte a gîtului, toracelui sau chiar a abdomenului ; rareori apar și pe mucoasele gingivală, bucală, labială și nazală. Concomitent cu nevii flammei, la față pot să mai apară și mici pete telangiectazice.

Angiomatoza cutanată este datorată ectaziilor capilare determinate de lipsa congenitală de rezistență a peretelui vascular.

Angiomatoza cerebrală unilaterală. În substanța cerebrală și pe meninge apar nevi venoși și telangiectazii. Deseori există inegalitate în dezvoltarea și simetria craniocerebrală, hemicraniul afectat de procesul angiomatos fiind mai mic decît cel contralateral.

Angiomatoza cerebrală se poate manifesta sub două forme :

1. angiom leptomeningian ;

2. leziuni ale cortexului subiacent.

1. Angiomul leptomeningian, de obicei unilateral, localizat mai des la lobul occipital și mai rar la lobii temporal sau parietal ; excepțional poate afecta o întreagă emisferă. Rareori acest angiom poate sîngera.

2. Leziunile cortexului subiacent, datorate încetinirii circulației cerebrale, hipoxiei și atrofiei globale a emisferei afectate de procesul angiomatos.

Clinic, angiomatoza cerebrală se manifestă prin :

— crize epileptice, la început hemicorporale apoi generalizate, survenite de la o vîrstă foarte mică ; epilepsia este foarte frecventă (în circa 90% din cazuri) şi apare totdeauna în primii 2—3 ani de viaţă dar este posibil uneori să apară chiar din prima lună de viaţă ; se manifestă fie sub formă de crize convulsive generalizate, fie localizate (jacksoniene) interesînd hemicorpul opus hemangiomului feţei ; survin izolat sau în „salve“ ; lipseşte de obicei aura ; adesea, după mai mulţi ani de evoluţie, convulsiile dispar, pentru a reapărea apoi mai grave, mai severe şi mai frecvente ;

— accese migrenoase (numai la copilul mare) ;

— hemianopsie laterală homonimă, precoce dar greu de pus în evidenţă la copil ;

— afazie ; paralizie facială ; tulburări senzitive ;

— hemipareză sau monoplegie contralaterală angiomului facial ; la început apare şi dispare după o criză convulsivă, pentru ca apoi să se permanentizeze ;

— oligofrenie sau demenţă (prezentă în circa 60% din cazuri) ; prezentă din primul an de viaţă, se accentuează cu timpul din cauza convulsiilor repetate şi a alterărilor cerebrale progresive.

Manifestări oculare constante şi severe :

— angiom al coroidei, situat totdeauna în regiunea interpapilo-maculară ; la examenul oftalmoscopic, angiomul se prezintă ca o pată gri-albicioasă în formă de disc, situată prepapilar ; cu timpul poate să se dezvolte progresiv sau să staţioneze din creştere şi să se calcifice ; clinic, se manifestă prin scăderea acuităţii vizuale sau/şi hipermetropie progresivă ;

— glaucom congenital, homolateral leziunilor angiomatoase cutanate, cerebrale şi oculare ; este prezent în 30% din cazuri şi evoluează spre buftalmie ;

— hidrooftalmie homolaterală angiomatozei ;

— hemianopsie ; heterocromie iriană ;

— angiom irian conjunctival sau episcleral ; melanoză sclerală ;

— angiom al cavităţii orbitale.

Alte anomalii asociate inconstant, de origine malformativă sau tumorală angiomatoasă.

Ele pot fi evidente de la o vîrstă foarte mică sau pot rămîne mult timp latente şi descoperite cu ocazia apariţiei complicaţiilor sau chiar numai la necropsie :

— anomalii cranio-faciale : hipertrofia masivului facial sau a boltei craniene ;

— pulmonare : tumori parenchimatoase (angioame cavernoase sau miomatoză interstiţială) ;

— cardiace : comunicare interventriculară ; stenoză mitrală congenitală ; malpoziţia marilor vase ;

— digestive : angioame gastrice sau intestinale, manifestate clinic prin hemoragii oculte sau digestive (superioare sau inferioare) sau mai rar prin ocluzie intestinală ; hepatomegalie prin angiom hepatic ; angiom pancreatic, manifestat clinic prin dureri epigastrice, prin prezenţa unor formaţiuni tumorale în epigastru şi hipocondrul drept (consecinţă a procesului angiomatos pancreatic) şi prin tulburări ale glicoreglării ;

— urinare : albuminurie ; agenezie ureterală sau renală ;

— genitale : fibrom uterin ; chist ovarian ; angiom ovarian ; criptorhidie ;

— endocrine : obezitate cu hirsutism ; constituţie adipozogenitală ;

— scheletale : hipotrofia membrelor (în special superioare), interesînd atît părţile osoase cît şi masele musculare.

În afara formei clinice complete, există numeroase forme atipice sau paucisimptomatice. Unele dintre acestea au fost individualizate ca sindroame :

— sindromul Jahnke (1930) în care lipseşte glaucomul şi este înlocuit de un angiom coroidian ;

— sindromul Schirmer (1860) în care glaucomul şi hidrobuftalmia apar precoce ;

— sindromul Lawford (1884) în în care glaucomul apare tardiv şi evoluează cronic, fără a produce creşterea în volum a globului ocular ;

— sindromul Milles (1884) : angiomul coroidei este prezent, dar fără creşterea în volum a globului ocular ;

— sindromul Brushfield-Wyatt, în care hemoangiomatoza feţei se asociază cu un angiom calcifiant al emisferei contralaterale.

Radiografiile craniene evidenţiază existenţa unor calcificări intracraniene ca semn major radiologic, localizate de obicei homolateral angiomului facial, sub formă de „striaţii cerebriforme“, cu dublu contur, semănînd cu nişte linii giriforme care urmăresc circumvoluţiunile cerebrale, mai frecvente în lobul occipital, datorită depozitelor calcare la nivelul circumvoluţiunilor corticale ; acest aspect este întîlnit foarte frecvent la copilul mare şi numai rareori la sugar.

Radiografia craniană mai evidenţiază anomalii de structură a calotei craniene :

— zone de îngroşare a calotei, de partea angiomului ;

— creşterea densităţii osoase în jurul orbitei ;

— accentuarea amprentelor vasculare ale diploiei ;

— lacune geodice, cu aspect de „piatră ponce“ în regiunile temporale şi occipitale ;

— hemiatrofie craniană ce traduce hemiatrofia cerebrală ;

— migrarea fontanelei bregma spre emisfera atrofiată (evidentă la nou-născut) ;

— sinusul frontal dilatat de partea afectată.

Scintigrafia cerebrală indică fixarea crescută şi precoce a elementului radioactiv în emisfera afectată.

Angiografia cerebrală poate arăta prezenţa şi localizarea angiomului cerebral, sub forma unor formaţiuni vasculare hipertrofiante encefalice situate, în cea mai mare parte, contralateral hemangiomului feţei.

Encefalografia gazoasă fracţionată şi electroencefalograma pun în evidenţă semne directe şi indirecte de atrofie sau de suferinţă cerebrală. Adesea se constată diminuarea activităţii bioelectrice în zonele calcificărilor cerebrale şi, unilateral, în emisfera afectată de procesul angiomatos.

Tomografia axială transversă computerizată, realizată cu ajutorul unui ordinator, introdusă din anul 1976 (de H. Gastaut şi colab.) ca metodă de investigaţie radiologică nouă, permite localizarea craniană a procesului angiomatos şi analiza structurilor cerebrale patologice (calcificări craniene, atrofia corticală, modificări de formă şi volum ale ventriculilor cerebrali) la copil, începînd chiar din prima lună de viaţă.

Arteriografia carotidiană poate arăta semne indirecte ale unor dilataţii ventriculare, o încetinire a circulaţiei locale, un defect de injectare a sinusului longitudinal superior. Angiomul capilar meningian nu apare evident prin această tehnică de investigare curentă.

Examenul anatomopatologic dovedeşte că procesul de angiomatoză interesează sistemul venos, adesea şi capilarele. Pia mater cerebrală prezintă dilataţii neregulate ale vaselor, localizate de obicei în regiunea occipitală, totdeauna unilateral.

Spaţiul subarahnoidian conţine un plex de vase sanguine tasate unele peste altele, dispuse în mai multe planuri. Arterele ce pătrund în ţesutul angiomatos prezintă calcificări intraparietale, făcînd să bombeze intima lor. Aceste calcificări apar la vîrste foarte mici şi se datorează probabil hipoxiei locale.

Cortexul subiacent angiomului cerebral prezintă şi el modificări histopatologice importante, sub forma unor neuroni rarefiaţi şi necrozaţi, a unor regiuni de calcificare, sub formă granulară sau de incrustaţii pericapilare.

Circumvoluţiunile subiacente sînt atrofice iar celulele cortexului cerebral, în jurul acestora, sînt degenerate. În cortex se găsesc depuneri de calciu, situate în pereţii vaselor mici.

Etiopatogenie. Etiologia este necunoscută. Se crede că este o malformaţie a mezodermului şi ectodermului, din care ia naştere sistemul vascular cerebral; este, deci, o disembrioplazie congenitală survenită în primele luni de dezvoltare embrionară.

Ereditatea sindromului nu a fost încă evident demonstrată însă cîteva observaţii indică o transmitere autosomal dominantă, neregulată, cu expresie variabilă. Dar frecvenţa mai mare a cazurilor sporadice sugerează o transmitere ereditară după modul autosomal recesiv. Sînt afectate ambele sexe. Majoritatea cazurilor publicate sînt bolnavi între 10 şi 20 de ani, dovedind prin aceasta incidenţa mare a sindromului la copilul mare şi la adultul tînăr; frecvenţa bolii, după Denoeux şi col. (1977) pare să fie de 1/10 000 naşteri. Cariotipul a fost, în cele mai multe cazuri, normal; anomalii cromozomiale nesistematizate au fost descrise doar în cîteva cazuri.

Patogeneza sindromului pare să fie lămurită în ultimul timp. Astfel, procesul angiomatos se datorează persistenţei reţelei vasculare nediferenţiate, plexiforme, care asigură vascularizaţia cerebrală primitivă a embrionului.

Localizarea procesului angiomatos la nivelul feţei, creierului şi ochiului se explică prin aceea că, într-o anumită fază a embriogenezei, tubul neural, din care derivă emisferele cerebrale se află în vecinătatea ectodermului, din care derivă tegumentele feţei şi vezicula optică şi ulterior şi ochiul iar toată această vastă zonă embrionară este irigată de un plex vascular nediferenţiat, din care se diferenţiază ulterior structurile arteriale, venoase şi capilare care vor iriga creierul, tegumentele feţei şi ochiul.

Factorii patogeni ce pot induce aceste tulburări ale embriogenezei sînt însă nelămuriţi.

În mod greşit, sindromul Sturge-Weber-Krabbe a fost încadrat mult timp în rîndul facomatozelor, împreună cu sindroamele Hippel-Lindau şi Klippel-Trennaunay (vezi aceste sindroame), cu maladia Bourneville şi cu maladia Recklinghausen, anomalii cu care dealtfel se asociază de multe ori. Astăzi apar îndoieli dacă sindromul să mai fie încadrat în acest grup, deoarece în facomatoze se întîlnesc mici chisturi sau tumorete în sistemul nervos sau în alte regiuni ale corpului iar în sindromul

Sturge-Weber-Krabbe numai simple dilatații vasculare. În plus, spre deosebire de celelalte facomatoze, sindromul Sturge-Weber-Krabbe nu are caracter familial demonstrat.

Evoluția și prognosticul depind de întinderea leziunilor cerebrale. În general, prognosticul este nefavorabil, datorită complicațiilor neurologice frecvente și severe.

Epilepsia odată apărută, devine progresivă și gravă, ducînd la deteriorare mintală și deficit motor. De multe ori bolnavii sucombă la vîrstă tînără, prin mal epileptic sau printr-o maladie intercurentă.

Prognosticul leziunilor oculare este nefavorabil, deoarece survin complicații severe : degenerescența chistică a maculei, edem sau decolare retiniană, inflamații uveale sau hemoragii ale vitrosului.

Tratament. Nu există tratament etiologic.

Tratamentul chirurgical, constînd în lobotomie, lobectomie sau în emisferectomie, pentru a extirpa radical angiomul cerebral, este indicat în primele faze ale bolii, dacă este posibil chiar în primele luni de viață ale copilului, cînd manifestările psihice și neurologice nu sînt prea avansate. Tratamentul chirurgical este indicat uneori și pentru a corecta leziunile oculare.

În cazurile în care leziunile craniene sînt foarte întinse (depășind un lob), cînd sînt localizate la lobul occipital sau cînd sînt situate în zone greu de abordat explorator sau chirurgical, inervenția neurochirurgicală devine nu numai dificilă, ci și riscantă.

În angioamele cutanate, rezultate bune se pot obține prin radioterapie.

Epilepsia secundară, instalată la copil mai ales după vîrsta de 2 ani, este în general rezistentă la medicația anticonvulsivantă și necesită multe încercări terapeutice, pînă la găsirea celei mai eficiente substanțe antiepileptice ; în unele cazuri, ea dispare în urma intervenției neurochirurgicale susprezentate.

Bibliografie

1. STURGE W. A. — *Clin. Soc. Tvansact.*, 1879, 12, 162.
2. LAVOIE G., BOULANGER S., ROY P. — *Laval méd.*, 1965, 7, 646.
3. FANCONI G., WALLGREN A. (sub redacția) — Manual de pediatrie, ediția a VII-a (traducere), Ed. Medicală, București, 1965, 803 ; 833 ; 845 ; 906 ; 936 ; 944.
4. MASSON M. — *Rev Prat.*, 1970, 20, 28, 4 455.
5. VEBER M., DOGARU V. — *Viața med.*, 1970, 18, 831.
6. GASTAUT H., GASTAUT J. L. — *Nouv. Presse Méd.*, 1976, 5, 43, 2 953.
7. GWINN L. J., LEC A. F., BALTSHAUSER E. — *Amer. J. Dis. Child.*, 1976, 130, 8, 859.
8. MAGGI G., MANZI F., DI PALMA L., TROIANIELLO B. — *Minerva Pediat.*, 1976, 28, 13, 779.
9. DENOEUX J. P., CARTON X. F., RISBOURG B., HELSEMANS C., CUVELIER B., PIUSSAN CH. — *Méd. infant.*, 1977, 84, 3, 299.
10. FIOCCHI A., COLOMBINI A. — *Minerva Pédiat.*, 1978, 30, 7, 579.

Tietze

În 1921 Al. Tietze descrie un sindrom caracterizat prin apariția unor tumefacții dureroase la nivelul cartilajelor codro-costale, localizate în special la primele 4 coaste. În literatura medicală, sindromul apare și sub alte denumiri : *„condroosteopatia costală tuberculoasă“*, *„condrita costală“* și *„sindromul costal nespecific“*.

Simptomatologie. La capătul sternal al coastelor, mai frecvent la perechile 1 şi a 2-a, mai rar la a 3-a şi a 4-a, la limita dintre zona osoasă şi cea cartilaginoasă, apar tumefieri uşor proeminente, fără semne inflamatorii, însoţite de dureri vii, spontane şi la mişcări forţate ale toracelui. Nu se însoţesc niciodată de adenopatii de vecinătate şi nu au tendinţă la supuraţie. Durerea este la început violentă, dar se atenuează în următoarele 3—4 săptămîni de la debut, persistînd, în cele mai multe cazuri, o jenă respiratorie sau la mişcările forţate ale toracelui, cîteva luni şi excepţional chiar 2—3 ani.

Examenul radiografic al coastelor nu prezintă imagini caracteristice ; cel mai frecvent, se constată calcificări anormale ale cartilajelor condrocostale.

Examenele de laborator nu furnizează date semnificative.

Examenul anatomopatologic, prin biopsie, practicat în unele din cazurile publicate, nu a arătat modificări caracteristice ale histologiei cartilajului costal ; s-au evidenţiat în unele cazuri hiperplazie sau metaplazie cu calcificări, îngroşarea ţesutului pericondral şi uşoară osteoporoză a coastelor vecine.

Diagnosticul diferenţial se impune cu numeroase afecţiuni condrocostale, deşi acestea sînt însoţite de modificări biochimice, radiologice şi anatomopatologice semnificative :

— cu procesele inflamatorii costale : osteomielita, osteita tifică sau tuberculoasă, periosteita luetică ;

— cu tumori primitive sau metastatice condro-costale ;

— cu contuziile musculare sau cu fracturile costale.

Etiopatogenie. Sindromul apare atît la copii cît şi la adulţi (vîrstele extreme publicate fiind 13 şi 60 ani) cu predominanţă netă pentru sexul feminin şi în special pentru tinerele fete ; se cunoşteau pînă în anul 1978 doar 80 de cazuri publicate.

Sindromul Tietze poate apărea izolat sau poate însoţi unele procese pulmonare cronice. Unii autori consideră această anomalie ca o distrofie cartilaginoasă de origine carenţială sau tuberculoasă. Alţii consideră că ar fi vorba de pseudartroze consecutive micro- sau macrotraumatismelor condro-costale. În sfîrşit, alţi autori încearcă să explice etiopatogenia sindromului prin existenţa unui ligament articular sterno-costal (o formaţiune fibro-cartilaginoasă) care există aproape de regulă la nivelul celei de a 2-a articulaţii costale şi inconstant la nivelul altor articulaţii costale. Este posibil ca sindromul Tietze să apară consecutiv unei atingeri elective a acestui ligament fie prin microtraumatisme fie printr-o afecţiune reumatică.

Frapează însă — şi explicaţiile întîrzie — coexistenţa frecventă dintre acest sindrom şi infecţiile respiratorii banale sau asocierea sa cu reumatismul articular cronic.

Evoluţia este benignă, dar durata bolii poate varia de la cîteva luni, pînă la 3 ani.

Tratamentul este numai simptomatic şi constă în administrarea unor medicamente analgetice uzuale, în special în prima perioadă a evoluţiei bolii, cînd combaterea durerii devine o necesitate imperioasă.

Bibliografie

1. JENSEN J. — *Med. Clin. North. Amer.*, 1945.
2. WIEDERMANN H. R. — *Helv. Paediat. Acta*, 1972, 27, 1, 25.
3. RUSSU G. — Boli şi sindroame cu nume proprii, Ed. Junimea (Iaşi), 1976, 511.
4. * * * — Editorial. *Méd. Hyg.*, 1978, 36, 1 310, 4 021.

Turner

În anul 1938 H. H. Turner descrie sindromul de disgenezie gonadică denumit de atunci „sindrom Turner“, caracterizat prin asocierea : nanism dismorfic + amenoree primară + infantilism genital + malformaţii congenitale diverse. Sindromul Turner este o formă de manifestare a hipogonadismului primar la copiii de sex feminin, cu gonade rudimentare, situate în locul ovarelor (cărora nu li se poate determina histologic nici un fel de caracter de sex). La descrierea completă a sindromului şi-au adus contribuţia şi alţi cercetători : Albright (1942) dovedeşte eliminarea crescută de gonadotrofine urinare la fetele bolnave ; Wilkins (1944) stabileşte originea gonadică a sindromului, dovedind agenezia ovarelor ; Harnden, Troccaro şi Ford (1959) descriu anomaliile cromozomale.

Numeroase sinonimii desemnează aceeaşi formă clinică de disgenezie gonadică : *„sindrom Bonnevie-Ullrich-Turner-Ford“, „sindrom Turner-Albright“, „sindromul Morgagni-Turner-Albright“, „sindrom Seresevski-Turner“, „sindrom X-O“, „infantilism pterigo-gonadal“, „agenezia ovariană“, „agenezia gonadică“, „agenezie ovariană congenitală“, „hipoplazia ovariană congenitală“, „monosomia X“, „disgenezia ovariană“*.

În 1943 G. Flavel descrie primele cazuri la băieţi ; de atunci şi pînă în prezent numărul cazurilor publicate la băieţi este de ordinul sutelor, în timp ce numărul cazurilor diagnosticate la fete este incomparabil mai mare.

Simptomatologia diferă în funcţie de sex.

1. *Sindromul Turner la fete* se caracterizează prin prezenţa anomaliilor gonadice, mergînd de la disgenezia incompletă, pînă la agenezia totală, anomalii profund implicate în patogeneza şi clinica bolii.

Infantilism sexual constant şi de intensitate diferită ; se manifestă de la vîrsta de copil şi persistă şi la femeia adultă. Bolnavele prezintă :

— vulvă cu aspect infantil (la orice vîrstă) şi orientată anterior ;

— clitorisul uşor hipertrofiat (uneori) ;

— sînii slab dezvoltaţi ; ţesutul glandular este absent iar mamelonul este nediferenţiat ;

— părul pubian şi axilar este totdeauna prezent dar slab dezvoltat şi apare de obicei tîrziu (la 14—16 ani) ;

— sterilitate ; s-au raportat însă şi cazuri excepţionale, de bolnave care au născut dar şi în aceste cazuri, ulterior, ovarele involuează atît anatomic cît şi funcţional, prin reducerea numărului de celule germinale şi prin hiperplazia ţesutului conjunctiv gonadic ;

— pseudohermafroditism sau hermafroditism adevărat.

Amenoree primară „absolută“. Sînt citate cîteva cazuri în care menstrele au apărut totuşi dar numai pentru cîteva luni sau, excepţional, pentru cîţiva ani.

Nanism dismorfic. În cazurile tipice, talia bolnavelor nu depăşeşte 1,45 m ; există totuşi cazuri cu statură apropiată de normal. Întîrzierea creşterii staturale debutează intrauterin, devine evidentă în copilărie şi se accentuează la pubertate. Creşterea osoasă este întîrziată ; vîrsta osoasă este sub cea cronologică cu 2—3 ani. Aspectul bolnavelor este caracteristic : capul relativ mare ; faţa rotundă ; hipoplazia mandibulei ; trunchiul dezvoltat mult antero-posterior (aspect globulos) ; musculatura centurii scapulare foarte bine dezvoltată, cu aspect masculin, atletic. Uneori se asociază şi uşoară obezitate. Explicaţia fiziopatologică a întîrzierii creşterii staturale nu a fost definitivată, deoarece se incriminează 3 factori care, separat sau împreună, ar fi responsabili de aceasta :

— insuficienţă tiroidiană ;

— insuficienţă gonadică ;

— insuficienţă hipofizară (deficit de sinteză a hormonului somatotrop).

Malformaţii congenitale diverse :

— „pterigium colli“ bilateral : totdeauna tegumentele regiunii gîtului şi umărului prezintă pliuri sau bride cutaneomusculare, neacoperite de păr, localizate cel mai adesea între apofiza mastoidă şi acromion, sub formă de „aripă“ ; gîtul încadrat de o parte şi de alta de aceste „aripi“ pare scurt, trapezoid, motiv pentru care a şi fost denumit „gît proconsular“ sau „gît palmat“ ; asemenea bride sau pliuri cutanate pot apărea şi în axile, în regiunea inghinală şi în spaţiul popliteu ; pterigium colli din sindromul Turner diferă de cel din sindromul Ullrich, numai prin faptul că în acesta din urmă este localizat totdeauna unilateral ; frecvent, se asociază la pterigium colli, fuziunea corpurilor vertebrale (sindrom Klippel-Feil), prezenţa apofizei costiforme a celei de a 7-a vertebre cervicale şi luxaţia articulaţiei atlantoodontoidă ;

— cutie toracică largă, bine dezvoltată, cu aspect de „platoşă“ sau „scut“ ; mameloanele sînt implantate jos şi mult lateral ;

— implantarea joasă a părului în regiunea occipitală ;

— cubitus valgus, însoţit de limitarea mişcărilor de extensie ;

— anomalii cardiovasculare, prezente în 20—30% din cazurile de sindrom Turner : coarctaţia aortei la nivelul istmului (în circa 70% din cazuri) ceea ce determină apariţia hipertensiunii arteriale la majoritatea cazurilor; atrezie aortică; insuficienţă aortică ; defecte septale interatriale sau interventriculare ; persistenţa canalului arterial ; dextrocardie ; dextrorotaţie cardiacă.

Recent, Nivelon L. J. şi col. (1978) constată o altă anomalie cardiovasculară particulară sindromului — pe care dealtfel au întîlnit-o pentru prima dată, în anul 1951, C. R. Sonders şi colab., dar care nu a mai fost constatată de atunci şi de alţi autori — pseudocoarctaţia aortică (în denumirea originală „Kinking“), ceea ce reprezintă o alungire şi deformare a aortei mediastinale superioare, realizînd o uşoară plicatură a ei, în formă de „S“, de „d“ sau de „3“, vizibile pe clişeul angiocardiografiei de profil ;

— întîrziere psihică, de obicei moderată ; rareori intelectul este normal sau din contra profund alterat.

Anomalii asociate inconstant :

— anomalii ale feţei : faţă rotundă ; retrognatism ; micrognatism ; boltă palatină ogivală ; nas mic ; urechi implantate jos sau cu pavilionul malformat ; epicantus ; hipertelorism ; strabism ; ptoză palpebrală uni- sau bilaterală ; excepţional bolnavii pot prezenta microcefalie şi craniostenoză (P. Meilă şi colab., 1977));

— anomalii cutanate şi ale fanerelor ; nevi pigmentari ai feţei, toracelui sau ai membrelor superioare ; papiloame cutanate ; lichen plat cutanat ; telangiectazii şi hemangioame ale feţei ; hipoplazie unghială ; un loc deosebit ocupă, atunci cînd este prezent, limfedemul congenital al nou-născutului sau sugarului ; este de obicei bilateral (se cunosc 2 cazuri de edem unilateral — Oelsnitz M. şi colab., 1971 — şi se localizează atît la membrele superioare (la faţa dorsală a mîinilor, la plicile de flexiune şi mai puţin la antebraţ), cît şi la cele inferioare (faţa dorsală a plantelor şi puţin la gambe) ; de obicei, limfedemul dispare la vîrsta de 2—3 ani şi numai rareori mai tîrziu ; se pare că limfedemul se datorează aplaziei sau hipoplaziei vaselor limfatice superficiale ale extremităților ;

— anomalii ale dermatoglifelor, numeroase și variate, dar nespecifice : număr mare de figuri ale eminenței hipotenare ; scăderea numărului arcurilor digitale ; poziția în t′ a triradiusului axial ; deplasarea triradiusului b spre marginea cubitală a mîinii ; bucle radiale rare ; numeroase bucle cubitale ;

— anomalii renale : uretere duble ; hidronefroză ; malrotație renală ; hipoplazie renală ; toate malformațiile renale sînt latente și se traduc prin apariția albuminuriei sau a semnelor generale de infecție urinară ;

— anomalii osoase : osteoporoză generalizată, mai accentuată însă la coloana vertebrală, bazin și carp ; anomalii malformative ale carpului ; asimetria celor două femure ; cifoză ; cifoscolioză ; aspect android al bazinului cu osul sacru scurt și aripi iliace mici ;

— hipertensiune arterială primară sau secundară (consecință a anomaliilor cardio-vasculare asociate) moderată la început, are tendință de creștere cu vîrsta ;

— manifestări ale organelor de simț : dintre acestea, cele oculare sînt prezente în circa 89% din cazuri și contribuie la determinarea aspectului fenotipic al bolnavilor prin epicantus ; hipertelorism ; discromatopsie congenitală ; insuficiență de convergență ; opacifierea cristalinului ; microcornee ; anomalii de formă ale pupilei ; îngustarea cîmpului vizual ; diminuarea acuității vizuale ; toate anomaliile oculare apar precoce — înaintea evidențierii clinice a tulburărilor de creștere și a deficitului gonadic — și astfel pot contribui la stabilirea precoce a diagnosticului ;

— deseori se constată hipoacuzie sau chiar surditate de tip „percepție" ; în mod deosebit, se menționează (Henkin, 1967) creșterea netă a gustului și mirosului, mai ales pentru acru și amar și normal pentru dulce și sărat, ca semne caracteristice în patologia organelor de simț ;

— manifestări endocrine asociate (în proporție mult inferioară celei constatate la băieți) : diabet zaharat ; insuficiență tiroidiană ; tiroidita Hashimoto ; boala Addison.

Examenele radiologice ale sistemului osos pun în evidență numeroase aspecte patologice, în special la copilul de vîrstă școlară. Ca aspect general, predomină rarefacția tramei osoase, cu aspect de osteoporoză. În plus se mai pot constata :

— deformări osoase : deformarea în S a radiusului ; cubitus valgus ; cifoze ; scolioze sau cifoscolioze ;

— proeminența platoului tibial intern și alungirea verticală a condilului femural intern.

În ultimul timp, Bercu B. B. și colab. (1976) descriu un nou semn radiologic al disgeneziei gonadice, întîlnit în mod constant, în special la copilul mare. Este vorba de prezența unui aspect reticulat particular al oaselor carpului, datorat unei osteoporoze severe, determinată de o lipsă de impregnare estrogenică.

2. *Sindromul Turner la băieți* este asemănător din punct de vedere clinic cu forma descrisă la fete, singurele deosebiri fiind în sfera aparatului genital. Bolnavii prezintă :

— organe genitale externe și interne de tip masculin dar hipoplazice (hipotrofia scrotului, penisului și testiculelor) ;

— criptorhidie, de obicei unilaterală ;

— libido nul sau scăzut ;

— sterilitate.

Întîrzierea psihică și osteoporoza sînt mai puțin frecvente, iar atunci cînd sînt prezente, sînt de intensitate mult mai redusă decît în sindromul Turner la fete. Din cauze neexplicate încă, se constată la băieții cu sindrom Turner asocierea frecventă a unor boli metabolice și endocrine : diabet zaharat ; boala Adisson ; tiroidita Hashimoto.

Examene de laborator.

La fete :

— valori foarte scăzute sau chiar absența totală a hormonilor estrogeni, atît în sînge cît și în urină ; lipsa lor determină atrofia mucoasei vaginale și uterine ;

— hipergonadotrofinurie (depășind în general 80 U.S./zi) ;

— steroizii urinari sînt normali sau scăzuți, la 3—6 mg/zi (după pubertate).

La băieți :

— valori reduse ale 17-corticosteroizilor ;

— gonadotrofinele urinare crescute (la pubertate) ;

— estrogenii sînt dozabili (în sînge și urină) și cresc mult după administrarea de hormoni gonadotropi.

Anatomia patologică :

La fete : explorarea prin laparatomie, ca metodă directă de studiu „intra-vitam“, arată că ovarele sînt reduse la rudimente fibroase, albicioase, dure, formate din țesut conjunctiv abundent, fără elemente germinative. Foliculii primordiali lipsesc în marea majoritate a cazurilor ; excepțional s-au întîlnit foliculi normal dezvoltați. Celelalte organe interne sînt de conformație feminină, dar hipotrofiate.

În ultimul timp laparatomia exploratorie a fost înlocuită printr-o tehnică de investigație mai simplă și mai eficientă, celioscopia, posibil de realizat la fetițe trecute de 3 ani. Cu ajutorul celioscopului tip Palmer, se pătrunde în cavitatea abdominală printr-o incizie parietală și se explorează diferitele regiuni ale pelvisului, putîndu-se efectua chiar și o biopsie ovariană. Celioscopia are avantajul că permite explorarea colului uterin și a cavității vaginale la virgine, folosindu-se un specul special, tip Cusco sau Plantureaux. Rezultatele celioscopiei sînt aceleași ca în cazul laparatomiei, obținute însă printr-o metodă mai ușor de realizat tehnic de către medic și mai ușor suportată de bolnav ; disgenezia sau agenezia gonadică constatată confirmă suspiciunea clinică de sindrom Turner.

La băieți : morfologia gonadelor este variabilă. Înainte de pubertate, disgenezia testiculară se manifestă prin tubi seminiferi mici și puțin numeroși ; absența sau reducerea considerabilă a liniei spermatogoniale ; celule Leydig normale, imature sau absente.

După pubertate se constată : hipotrofie testiculară și numai rareori agenezie completă ; ectopie testiculară ; lipsa totală a spermatozoizilor. În cazuri rare, testiculul este înlocuit de țesut fibros.

Etiopatogenie. La baza sindromului Turner stau o serie de anomalii de număr și mai puțin de formă, ale cromozomilor sexuali (gonosomilor). La mamele unor copii care prezintă anomalii oculare severe în cadrul sindromului Turner s-a constatat o tulburare discretă a simțului cromatic (adisparopie maternă), ceea ce poate fi interpretat ca o expresie a stării heterozigote a mamei ; această constatare este însă insuficientă pentru a susține caracterul familial al bolii. În aceste cazuri, anomaliile cromozomice se explică prin lipsa de disjuncție a cromozomilor sexuali ai ovulului sau spermatozoidului în cursul meiozei sau mitozei reducționale și fuzionarea unui gamet purtător al unui cromozom X de o celulă autosomică. S-au descris și cazuri de sindrom Turner cu cariotip normal. Se presupune că modificările întîlnite în structura cariotipului apar sub influența unor factori variați (agenți teratogeni necunoscuți ; mutații spontane). Sindromul Turner nu aparține unei tulburări cromozomiale familiale, așa încît toate cazurile apar sporadic.

La fete este o formulă genetică modificată, caracterizată prin absența unui cromozom sexual, formula cromozomială obișnuită pentru aceste bolnave fiind în 53% din cazuri de 44 cromozomi autosomali + XO, în loc de 44 A + XX ; aceasta explică de ce cromatina sexuală este negativă în 80% din cazuri. În afara modificărilor de tip XO, în 47% din cazuri se întîlnesc alte anomalii cromozomale : mozaicuri cromozomale (celulele organismului nu conțin același număr de cromozomi sexuali) ; mixoploidie, 45 XO/46 XX, sau formule de tipul XO/XX ; XY/XO/XXX etc.

La băieți formula cromozomală cea mai frecventă este XO/XY sau XO/XY/XYY ; mai rar se constată mozaicism complet, parțial (dat de un cromozom X normal și unul secund, alterat structural) sau cu un cromozom X normal, asociat cu mai multe deleții de cromozom Y. Disgenezia gonadică se poate prezenta sub mai multe forme :

— aplazie gonadică, corespunzînd sindromului Turner adevărat, apărută la subiecți cu fenotip feminin și cu absența unui cromozom sexual ;

— disgenezia gonadică incompletă : din punct de vedere morfologic subiecții prezintă ovare rudimentare iar din punct de vedere funcțional, ovarul este inexistent ; fenotipul bolnavilor este feminin ;

— disgenezie gonadică incompletă cu fenotip ambigen ; organele genitale externe au fie aspect feminin (cu hipertrofie clitoridiană) fie masculin (cu hipospadias), realizînd toate gradele de intersexualitate.

Sub aspect patogenic, se consideră că dezvoltarea gonadelor este tulburată la începutul stadiului embrionar, încă înaintea diferențierii și dezvoltării gonadice, probabil determinată de deficiența substanțelor hormonale embrionare, secretate de gonocite. Absența sexualizării și prezența osteoporozei sînt secundare carenței estrogenice. Întîrzierea dezvoltării ponderale se datorează probabil insuficienței hormonului somatotrop hipofizar.

Incidența sindromului în populația generală este în jur de 1/5 000 de nașteri. Sindromul Turner se aseamănă mult ca fenotip cu sindromul Noonan (vezi acest sindrom) dar acesta din urmă are totdeauna cariotipul normal.

Evoluția și prognosticul sînt rezervate, mai ales din punct de vedere al funcțiilor genitale. Bolnavii sînt sterili. Datorită nanismului și conformației anatomice exterioare deosebite, tinerii își creează complexe de inferioritate, care duc uneori la o adevărată psihopatie. Nu este de neglijat faptul că marea majoritate a bolnavilor prezintă tulburări psihice variate. Ca dezvoltare ulterioară, bolnavul turnerian va prezenta apariția precoce a senilității.

Prognosticul este înrăutățit, mai ales la copilul prepuber, de apariția complicațiilor severe cardio-renale sau de oto-antrite iar după pubertate, prin apariția diabetului zaharat sau a unor suferințe tiroidiene severe. Bolnavii pot fi încadrați în profesii corespunzătoare nivelului intelectual și capacității de muncă.

Tratamentul simptomatic poate fi eficient în unele complicații viscerale dar ineficace asupra handicapurilor de ordin sexual.

Sterilitatea nu poate fi influențată prin nici un mijloc terapeutic ; acest lucru este bine să rămînă necunoscut de bolnav.

La fete, terapia de substituţie cu hormoni estrogeni se instituie numai după vîrsta de 15—16 ani şi reuşeşte, de cele mai multe ori, să dezvolte caracterele sexuale secundare. Se administrează benzoat de estradiol 0,03—0,5 mg, etinilestradiol 0,1 mg sau stilbestrol 1—5 mg/zi, timp de 20 de zile pe lună. Dacă se obţine dezvoltarea organelor genitale interne (mai ales a uterului), se adaugă 2—3 zile consecutiv, cîte 20—40 mg progesteron după cele 20 de zile de tratament cu estrogeni. În acest fel se reuşeşte să se creeze un ciclu menstrual şi să se dezvolte caracterele sexuale secundare. Pentru uşurinţa administrării, se pot folosi şi preparate de estrogeni cu resorbţie lentă sub formă de implante sau în soluţii cu resorbţia întîrziată.

Inconvenientul administrării de hormoni estrogeni constă în marea lor capacitate de a accelera maturaţia osoasă, accentuînd şi mai mult nanismul.

La băieţi, tratamentul afecţiunii se limitează la terapia cu testosteron, pentru corectarea insuficienţei androgene. Orhipexia nu este indicată, deoarece aceasta nu influenţează cu nimic funcţia testiculară.

La ambele sexe, dezvoltarea ponderală poate fi stimulată prin administrare de testosteron propionat, 1—2 mg de 2 ori pe săptămînă, de tiroxină 0,5—1 mg/zi sau de pulbere de tiroidă 0,20—0,30 g pe zi/oral, în cazul în care se constată şi un uşor grad de hipotiroidie. În multe cazuri, administrarea tiroxinei este indicată şi din alt motiv. S-a constatat că bolnavii cu sindrom Turner sînt mai expuşi decît alţi copii (martori) de a face o dereglare tiroidiană, de obicei o insuficienţă a glandei, în special la vîrsta adolescenţei. Or, se ştie că tratamentul substitutiv prelungit cu estrogeni şi steroizi dăunează funcţiei tiroidei, favorizînd apariţia hipotiroidiei. Din acest motiv, Pai S. G. şi colab. (1977) recomandă efectuarea unui bilanţ periodic al funcţiei tiroidiene, pentru a surprinde la timp apariţia unei insuficienţe tiroidiene.

În cazul în care limfedemul extremităţilor persistă, singurul tratament eficient este cel chirurgical dar se practică numai după vîrsta de 16—17 ani şi constă în ablaţia totală a reţelei limfatice superficiale.

Bibliografie

1. TURNER H. H. — *Endocrinology,* 1938, 23, 377.
2. HENKIN I. — *J. Clin. Endocr. Metabol.,* 1967, 10, 1 436.
3. MILCU M. ŞT. — Endocrinologie clinică, Ed. Medicală, Bucureşti, 1967, 776.
4. ALLANEAU CL. — *Méd. Infant.,* 1970, 5, 377.
5. MILCU M. ŞT., MĂICĂNESCU-GEORGESCU M. — Andrologie clinică, Ed. Academiei R.S.R., Bucureşti, 1970, 254.
6. OELNITZ M., SWARTE M., VAILLANT J. — *Ann. Pédiat.,* 1971, 1, 17.
7. PENCEA V., CERNEA P., ZBRANCA Z. — *Oto-rino-laringologia,* 1974, 18, 2, 161.
8. BERCU B. B., KRAMER S. S. BODE H. H. — *J. Pédiat.,* 1976, 58, 5, 737.
9. BERGHOFF R. — *Deutsch. med. Wschr.,* 1976, 101, 532.
10. MEILĂ P., IONESCU M., MARINESCU-DUCA D., POPESCU-MICLOŞAN SP., IONESCU B., MAXIMILIAN C., CONSTANTINESCU E. — *Pediatria* (Bucureşti), 1977, 26, 1, 19.
11. PAI S. G., LEACH D., WEIS L., WOLF CH., VAN DYKE D. — *J. Pédiat.,* 1977, 91, 2, 267.
12. VALLIEUX F., SANT-JACQUES I., LOUBRY P., JOLY T., BOISSIÈRE H. — *Ann. Pédiat.,* 1978, 29, 2, 91.
13. NIVELON L. J., MOBILLE P. J., TURC C., PETIT A., PASSAVY-TROUCHE A., LE BONAR Y., LAMY J. — *Pédiatrie (Lyon),* 1978, 33, 4, 383.

Ullrich

În anul 1930 O. Ullrich descrie un sindrom plurimalformativ, caracterizat prin existența a numeroase anomalii ale țesutului celular subcutanat, ale sistemului osteo-articular și muscular. Sindromul mai este cunoscut și sub denumirile : *„sindrom pterigoid“*, *„status Bonnevie-Ullrich, unilateral“* și *„status Ullrich-Bonnevie-Geertrouyden“*.

Simptomatologie.

Pterigium colli unilateral. Totdeauna tegumentele regiunii gîtului și umărului prezintă pliuri, localizate cel mai adesea între apofiza mastoidă și acromion, sub formă de aripă ; asemenea bride sau pliuri cutanate pot să mai apară și în axilă, în regiunea inghinală și în spațiul popliteu.

Anomalii osteo-articulare :

— mobilitate articulară exagerată;

— sin-, clino- sau camptodactilie ;

— boală palatină ogivală ;

— impresiuni digitale adînci pe calota craniană ;

— deformare cranio-facială prin dezvoltarea vicioasă a aripilor osului sfenoid, determinînd hipertelorism marcat.

Alte anomalii asociate inconstant:

— strabism ; ptoză palpebrală ; epicantus ;

— rărirea părului în regiunea occipitală, datorită tendinței la contracturi a pliului cutanat local (pterigium colli) ;

— pareză facială ;

— nanism ;

— cutis laxa și hiperelastica ;

— anomalii de formă și implantare a urechilor ;

— edem limfangitic (mai ales la nou-născut și sugar) localizat în regiunea mîinilor, picioarelor și mai puțin a cefei.

Dacă sindromul Ullrich se asociază și cu alte anomalii, realizează următoarele tablouri clinice cunoscute sub alte denumiri :

— sindrom Ullrich + malformații ale coloanei vertebrale (ca în sindromul Klippel-Feyl) = *„sindrom Nielsen“* sau *„distrofia brevicollis congenitală“ ;*

— sindromul Ullrich + disgenezie gonadică = *„sindrom Turner“*.

Etiopatogenia, evoluția și tratamentul sînt identice cu cele din sindromul Ullrich-Bonnevie (descrise la acest sindrom).

Bibliografie

1. ULLRICH O. — *Zschr. Kinderhk.* 1930, 49, 271.
2. FANCONI G., WALLGREN A. (sub redacția) — Manual de pediatrie, ediția a VII-a (traducere), Ed. Medicală, București, 1965, 59.
3. FEIGHIN M. (sub redacția) — Lexicon de simptome și sindroame (traducere), Ed. Medicală, București, 1967, 213.

Ullrich — Bonnevie

Sindromul descris în anul 1935 de către O. Ullrich împreună cu K. Bonnevie reprezintă o disgenezie gonadică asociată cu multiple malformații congenitale, apărute și manifestate clinic la copilul mic și școlar. Din multe puncte de vedere, sindromul este asemănător sindromului Turner, care apare însă evident la pubertate. Unii autori au inclus sindromul Ullrich-Bonnevie în sindromul Turner.

Simptomatologie.

Infantilism sexual constant dar slab reprezentat ; este greu de apreciat la vîrstă mică, deoarece caracterele secundare apar mai tîrziu.

Nanism. Copiii se nasc cu talie mai mică decît în mod normal (cel mai adesea variind între 46 şi 48 cm). Creşterea ulterioară este lentă, încît copiii au aspect constituţional caracteristic : cap relativ mare ; faţă rotundă ; hipoplazia mandibulei ; aspect globulos al toracelui ; musculatura centurii scapulare bine dezvoltată ; uneori uşoară obezitate. Creşterea osoasă este întîrziată, rămînînd mult în urma vîrstei cronologice.

Întîrzierea psihică este constantă dar de intensitate redusă. În cele mai multe cazuri, bolnavii prezintă întîrziere psihomotorie moderată ; vorbirea, mersul şi intelectul sînt întîrziate.

Pterigium colli bilateral. Tegumentele regiunii gîtului şi umărului prezintă pliuri sau bride cutanate, neacoperite de păr, localizate cel mai adesea între apofiza mastoidă şi acromion, sub forma unei „aripi" ; gîtul prea scurt („gît proconsular" sau „gît palmar"). Cu timpul, aceste anomalii pot duce la anchiloza respectivelor articulaţii.

Malformaţii diverse :

— anomalii ale feţei : buză de iepure ; hipertelorism ; boltă palatină ogivală ; implantare joasă a urechilor ;

— torace „în pîlnie" ;

— sinostoze radiocubitale ; cubitus valgus ; luxaţie congenitală a şoldului ;

— hiperlaxitate articulară ;

— anomalii digitale : sindactilie ; clinodactilie ; degete scurte ;

— anomalii ale unghiilor ;

— pilozitate excesivă şi implantare joasă a părului în regiunea occipitală ;

— pareze şi paralizii faciale ;

— anomalii oculare : ptoză palpebrală ; cataractă congenitală ; glaucom congenital ; microoftalmie ; nistagmus ; strabism ;

— edeme generalizate sau localizate, limfangiectazice, ale dosului mîinilor şi picioarelor ;

— anomalii ale arterei pulmonare;

— asocierea cu sindromul Bernard-Horner (vezi acest sindrom).

Etiopatogenia nu este lămurită. Este vorba probabil de o aberaţie cromozomială la nivelul cromozomilor sexuali (gonosomi). Sînt descrise numeroase cazuri în care nu s-a constatat disgenezie gonadică. Cariotipul în sindromul Ullrich-Bonnevie este de tip XX cu cromatină sexuală pozitivă. Anomalia genetică determină anomalii în sutura coloanei vertebrale, lăsînd dehiscenţe prin care L.C.R. migrează în spaţiile învecinate, tulburînd procesele locale de dezvoltare (aşa cum este cazul nucleilor centrali şi al nervilor cranieni).

Evoluţia şi prognosticul sînt în general bune.

Tratament. Nu există un tratament etiologic.

Tratamentul simptomatic se reduce la administrare de hormoni androgeni, care să stimuleze creşterea şi dezvoltarea : metiltestosteron, 1 mg pe zi i.m., de 2 ori pe săptămînă.

Bibliografie

1. BONNEVIE K. — *Erbarzt.*, 1935, 2, 145.
2. LEIBER B., OLBRICH G. — Die klinischen Syndrome, Ed. Urban şi Schwarzenberg, München-Berlin-Viena, 1966, 90.
3. ALLANEAU CL. — *Méd. Infant.*, 1970, 5, 398.
4. GEORMĂNEANU M. — Patologie indusă prenatal, Ed. Medicală, Bucureşti, 1978, 633.

Ullrich — Feichtiger

Primul caz clinic descris a fost făcut de Feichtiger în anul 1943. Descrierea completă a sindromului a fost făcută abia în anul 1951, de către O. Ullrich. De atunci, sindromul poartă numele celor doi autori dar mai este cunoscut şi sub numele de *„discranio-pigo-falangie"* sau de *„tiphus rostokiensis"* (de la numele localităţii Rostok, unde s-a descris primul caz de către Feichtiger în anul 1943), reprezintă o asociaţie de multiple malformaţii congenitale osoase şi oculare. Mult timp sindromul Ullrich-Feichtiger s-a considerat unul şi acelaşi cu sindromul Smith-Lemli-Opitz (vezi acest sindrom). Astăzi însă cele două sindroame se consideră entităţi clinice distincte.

Simptomatologie.

Malformaţii cranio-faciale unice sau multiple :

— acro- sau brahicefalie ; nas scurt şi mult lăţit ;

— urechi de mărime anormală, malimplantate ;

— micrognatie.

Malformaţii oculare, ca o consecinţă a unor anomalii în dezvoltarea masivului cranio-facial : anoftalmie; microoftalmie ; colobomă.

Malformaţii scheletice, localizate numai la coloana vertebrală şi la degete :

— spina bifida ;

— sindactilie ; polidactilie.

Malformaţii genitale : hipospadias; epispadias. Nu se cunoaşte mecanismul etiopatogenic, dar s-a precizat caracterul congenital al anomaliilor care definesc sindromul Ullrich-Feichtiger.

Tratament eficace nu există pînă în prezent.

Bibliografie

1. ULLRICH O. — *Erg. inn. Med. N. F.*, 1951, 2, 412.
2. RAVAULT P. M — Syndromes en ophtalmologie, Guide-Dictionnaire, Ed. Doin-Doren, Paris, 1970, 357.
3. CRUVEILLER J., MSIKA S., LAFOUCARDE J. — *Ann. Pédiat.*, 1977, 24, 12, 412.

Usher

În anul 1914 Usher descrie un sindrom situat la graniţa dintre oftalmologie şi otorinolaringologie, întîlnit atît la copil cît şi la adult, caracterizat prin asocierea constantă a degenerescenţei retiniene pigmentare, cu surditate congenitală de tip „percepţie".

Simptomatologie.

Degenerescenţa retiniană este întîlnită sub forma unei retinopatii pigmentare tipice (face parte din familia heredo-degenerescenţelor tapeto-retiniene sau abiotrofiei tapeto-retiniene) ce afectează epiteliul pigmentar (tapetum) şi celulele senzoriale ale retinei. Degenerescenţa retiniană este de tip pigmentar, difuz sau parcelar, cu evoluţie progresivă. Debutul acestei manifestări oculare se situează de obicei între 5 şi 20 de ani, deşi sînt citate şi cazuri cu apariţie la vîrste extreme. Manifestarea clinică a acestei anomalii constă în :

— discretă fotofobie ;

— hemeralopie (diminuarea vederii este evidentă mai ales la lumină foarte slabă) ;

— diminuarea cîmpului vizual şi a acuităţii vizuale, moderată şi simetrică.

Surditate congenitală, cu sau fără mutitate ; este bilaterală, simetrică şi interesează o mare parte a gamei de frecvenţe sonore.

Surditatea este de tip „percepţie“ şi este de cele mai multe ori totală. Rareori este de intensitate redusă, depistarea ei făcîndu-se numai prin examen audiometric ; în aceste cazuri, deficitul auditiv este evident mai ales pentru frecvenţele înalte. De obicei surditatea este descoperită la sugar în primele luni de viaţă şi, rareori, după primul semestru de viaţă.

Intelectul bolnavilor este normal ; trebuie să se folosească o metodologie completă de studiere a dezvoltării psihice, deoarece altfel un examen superficial ar putea duce la concluzia eronată a existenţei unui deficit intelectual. Există însă la aceşti bolnavi tendinţa de psihoze, încă de la vîrsta copilăriei.

Examenul fundului de ochi evidenţiază existenţa anomaliilor oculare, cu mult înaintea apariţiei manifestărilor clinice subiective. Pe retină apar numeroase pete pigmentare în formă de steluţe, debutînd din centrul ei şi evoluînd către periferie iar calibrul vaselor retiniene este mult îngustat. În plus, papila capătă o coloraţie galben-ceroasă, datorită atrofiei optice secundare.

Electroretinograma este în măsură, de multe ori, să precizeze diagnosticul, cu mult înainte de apariţia modificărilor fundului de ochi. Ea evidenţiază abolirea sau alterarea profundă a traseelor electroretinografice.

Etiopatogenie. Sindromul Usher este o anomalie ereditară şi familială, transmisă după modul recesiv autosomal, cu expresivitate variabilă.

Nu se cunoaşte cauza bolii dar se suspectează o degenerescenţă nervoasă centrală, indusă de factori multipli (toxici, infecţioşi, fizici). Frecvenţa sindromului a fost stabilită prin cercetări şi studii efectuate în instituţiile de ocrotire a surdomuţilor. S-a constatat astfel că sindromul Usher este întîlnit în circa 80% din numărul total de copii surdomuţi investigaţi. Retinopatia pigmentară este întîlnită în 5 pînă la 10% din cazurile de surdomutitate congenitală iar surditatea congenitală în circa 30% din cazurile de retinopatie pigmentară.

Datorită incidenţei crescute a acestui sindrom printre surdomuţi, se consideră că ori de cîte ori se descoperă la aceşti bolnavi alterări electroretinografice şi audiometrice (chiar minore), este vorba de prezenţa unor forme clinice fruste, preclinice, ale sindromului Usher.

Evoluţia şi prognosticul sînt severe. Retinopatia pigmentară este progresivă dar fără a exista un paralelism între semnele obiective şi semnele funcţionale ; tardiv se ajunge la cecitate bilaterală. Surditatea, însoţită aproape totdeauna şi de mutitate, devine rapid totală şi bilaterală.

Tratament. Nu există tratament eficient. Măsurile de reeducare şi recuperare în instituţii special profilate pot uşura într-o oarecare măsură adaptarea la viaţa socială a acestor bolnavi.

Bibliografie

1. USHER C. H. — *Roy. Lond. Ophtal. Hosp. Rep.*, 1914, 19, 130.
2. LEIBER B., OLBRICH G. — Die klinischen Syndrome, Band I, Ed. Urban şi Schwarzenberg, München-Berlin-Viena, 1966, 735.
3. MICHEL M., COTTON B. J., PICAUD J. J., LAMIT J., DESTINÉ F., FREYCON F. — *Péd. (Lyon)*, 1968, 8, 948.

4. RAVAULT P. M. — Syndromes en ophtalmologie, Guide-Dictionnaire, Ed. Doin-Doren, Paris, 1970, 360.

5. GEORMĂNEANU M. — Patologie indusă prenatal, Ed. Medicală, București, 1978, 622.

Uyemura

Manifestările clinice descrise în 1928 de către Uyemura și grupate într-un sindrom care-i poartă numele sînt încadrate și studiate astăzi în avitaminoze ; literatura medicală din ultimele două decenii nu mai amintește de existența acestui sindrom.

Simptomatologie.

Tulburări oculare, manifestate prin apariția a numeroase puncte alb-gălbui la periferia retinei, în segmentul anterior sub forma petelor Bitot și pe conjunctive, la nivelul fantei oculare, imediat lîngă cornee, semănînd cu „spuma de săpun“. Apariția acestor pete pe retină determină hemeralopie iar cele localizate la nivelul conjunctivei produc uscăciunea ei și de aici alte dificultăți ale vederii normale.

Tulburări cutanate. Pe tegumentele toracelui, abdomenului, feței și extremităților apar pete alb-galbene, înconjurate de zone de hiperpigmentație ; în zonele în care apar aceste leziuni, pielea suferă un proces de atrofie.

Etiologie. Hipovitaminoza A sau a precursorilor vitaminei A (caroteni), determinată de o alimentație irațională, constituie cauza apariției sindromului.

Tratament. Administrarea vitaminei A, fie pe cale orală, fie parenteral, face ca întreaga simptomatologie să dispară relativ rapid.

Bibliografie

1. RAVAULT P. M. — Syndromes en ophtalmologie, Guide-Dictionnaire, Ed. Doin-Doren, Paris, 1970, 361.

Verner — Morrison

Descris în anul 1958 de către J. Verner și A. Morrison, sindromul se manifestă clinic prin diaree apoasă și biochimic prin hipokaliemie și absența sau diminuarea secreției acide gastrice.

De la descrierea sa, sindromul a apărut în literatură atît sub denumirea de *„sindrom Verner-Morrison“*, cît și de *„holeră pancreatică“*, *„sindrom WDHA (watery, diarhea, hipokaliemia, aclorhidria)“* (termen folosit în literatura anglo-saxonă), *„sindrom Marks“* sau *„sindrom diaree-aclorhidrie-hipokaliemie“*.

Simptomatologie.

Diaree apoasă, profuză și refractară la tratament, constituie semnul clinic cel mai important al bolii. Poate fi continuă sau intermitentă și duce destul de rapid la apariția semnelor de deshidratare — sete continuă, pliu cutanat ușor persistent, tegumente uscate, limbă uscată, aspră — și la acidoză metabolică.

Numărul și cantitatea scaunelor este variabil. În cele mai multe cazuri, cantitatea de lichid pierdută prin scaun este de ordinul litrilor.

Alte manifestări clinice asociate inconstant :

— erupții cutanate diverse ;

— crize tetanice, recidivante ;

— tulburări psihice în special comportamentale : agitație ; instabilitate psihică ; anxietate ;

— insuficiență cardiacă și renală datorate kipokaliemiei.

Modificările biochimice întregesc tabloul manifestărilor patologice ale sindromului, unele din ele fiind caracteristice :

— anaclorhidrie sau de cele mai multe ori hipoclorhidrie (ceea ce dovedește că denumirea de „sindrom WDHA" nu este tocmai corectă) ;

— hipokaliemie severă (datorată pierderilor intestinale de Kaliu care pot ajunge la 350 m Eq/zi) ;

— acidoză metabolică consecutivă deshidratării ;

— hipercalcemie și hipofosfatemie;

— diminuarea toleranței la glucide, cu pînă la 50%.

Investigațiile paraclinice sînt absolut indispensabile în stabilirea diagnosticului.

Arteriografia pancreatică selectivă evidențiază, la circa 40% din cazuri, o tumoare pancreatică.

Scintigrafia pancreatică, practicată în caz de nereușită a arteriografiei, reușește de multe ori să evidențieze ceea ce nu era vizibil la o simplă arteriografie, existența unor tumori mici și profunde în pancreas.

Radioscopia gastrointestinală indică o simplă dilatare colică, o vezică biliară dilatată și uneori chiar o imagine de compresiune la nivelul duodenului, prin masa tumorală pancreatică.

Examenul anatomopatologic efectuat din biopsia întregului tract gastro-intestinal, nu a constatat nici un fel de modificări anormale ; diareea este deci secretorie, fără atingere anatomică a aparatului digestiv. În schimb se constată hiperplazia sau neoplazia celulelor α_1, α_2 și β ale insulelor pancreatice.

Etiopatogenie. Cauza apariției sindromului Verner-Morrison o constituie o tumoare malignă sau benignă a insulelor pancreatice. Hipersecreția pancreatică masivă, de cauză tumorală, este cauza apariției diareei, a pierderilor de apă și de săruri electrolitice, colonul neputînd resorbi apa și kaliul. Hipokaliemia se datorează diminuării absorbției intestinale sau/și creșterii secreției la acest nivel ; în plus, diareea poate antrena un hiperaldosteronism, care accentuează și mai mult secreția colică a kaliului.

Pentru explicarea anaclorhidriei sau hipoclorhidriei, s-a avansat ideea existenței unei substanțe chimice elaborate în exces în cazul hiperplaziei sau tumorilor pancreatice. Printre acestea se numără :

— G.I.P. (gastric inhibitory polypeptide) din intestinul gros și din sînge, capabilă să inhibe secreția gastrică acidă, stimulînd în același timp secreția insulinei, a apei și electroliților, la nivelul colonului ;

— V.I.P. (vasoactive intestinal polypeptide) secretată de mucoasa intestinală, inhibă secreția gastrică acidă, stimulează glicogenoliza hepatică și lipoliza. La nivelul colonului, V.I.P. stimulează secreția A.M.P. ciclic (acid adenozinmonofosforic), crește calcemia și produce o ușoară vasodilatație periferică ;

— H.P.P. (human pancreatic polypeptide) secretată de celulele APUD (amine precursor uptake decarboxylase) din pancreas, substanță ce stimulează secreția gastrică acidă și scade tonusul veziculei biliare ;

— prostaglandinele E și F, care pot accentua secreția apei și electroliților la nivelul colonului ; ele inhibă in același timp secreția de acid gastric.

Numărul cazurilor publicate în literatură nu este prea mare. Se cunoșteau doar 64 cazuri în 1974, la adulți în general și numai excepțional la copilul mare ; există o predominanță netă de 3/1 pentru sexul feminin. În cele 55 cazuri studiate complet anatomopatologic și clinic, etiologia lor a fost după cum urmează:

— în 12 cazuri, hiperplazia insulelor pancreatice ;

— în 21 de cazuri, tumori benigne pancreatice ;

— în 22 cazuri, tumori maligne ale țesutului pancreatic.

Evoluția și prognosticul sînt în general nefavorabile, și sînt dependente de natura și întinderea tumorii pancreatice.

Tratament.

Medical :

— corectarea pierderilor hidroelectrolitice prin perfuzii de apă și electroliți ; hipokaliemia trebuie corect și susținut combătută, cunoscîndu-se faptul că este foarte greu de corectat, chiar și pe cale venoasă ;

— corticoterapia în doze de 30—40 mg/zi, timp de 7 zile, a reușit în unele cazuri să oprească diareea dar rezultatele sînt pasagere ;

— indometacina, în doză de 50—100 mg/zi, s-a utilizat în unele cazuri dar cu rezultate discutabile, pentru acțiunea sa inhibitorie asupra sintezei prostaglandinelor ;

— streptozotocina (chimioterapic foarte activ) în doză de 1—1,5 mg/m^2/zi, pînă la obținerea unui răspuns clinic bun sau pînă la apariția unor efecte toxice (proteinurie, acidoză) care impun suprimarea tratamentului ; în multe cazuri, chiar cînd este vorba de un neoplasm pancreatic cu metastaze, se obțin o ameliorare netă și o remisiune de lungă durată.

Chirurgical :

— dacă după laparatomie exploratoare se constată că tumoarea pancreatică nu are metastaze, se recomandă exereza tumorii ;

— dacă au apărut și metastaze, se face rezecția tumorii pancreatice și se face tratament chimioterapic cu streptozotocină pe cale intraarterială, prin introducerea ei direct în trunchiul celiac, printr-un cateter introdus odată cu practicarea laparotomiei exploratorii ;

— chiar dacă nu există o tumoare pancreatică evidentă, se indică pancreatectomia subtotală (cu excizia unei porțiuni de pînă la $80^{0}/_{0}$ din pancreas), cu rezultate satisfăcătoare.

Bibliografie

1. VERNER J., MORRISON A. — *Amer. J., Méd.*, 1958, 25, 374.
2. MARKS I., BANK S., LOUW J. — *Gastroenterology*, 1967, 52, 695.
3. CLASSEN M. — *Deutsch. Med. Wschr.*, 1972, 97, 8, 277.
4. BLOOM S., POLAK J., PEARSE A. — *Lancet*, 1973, 2, 14.
5. RUSSU GR. — Boli și sindroame cu nume proprii, Ed. Junimea, Iași, vol. II, 1976, 552.
6. L'ESPÉRANCE G., LAMOUREUX C., GIROUX Y.— *L'union médicale du Canada*, 1977, 106, 6, 847.
7. PIUSSAN CH., RISBOURG B., LAUREAU E., REGNET C., Van POPERINGE M. — *Méd. infant.*, 1977, 84, 3, 315.

Volkmann

R. Volkmann descrie în anul 1881 un sindrom clinic nou, instalat în urma unor traumatisme ale antebrațului, caracterizat prin retracția mușchilor flexori ai mîinii și degetelor, secundară iskemiei, asociată cu paralizia nervilor degetelor respective şi cu retracţia şi scurtarea muşchilor flexori ai degetelor. Sindromul este cunoscut şi sub alte denumiri : *„contractura Volkmann“, „contractura iskemică Volkmann“* şi *„retracţia musculară iskemică“*.

Simptomatologie : După o fractură, o luxaţie sau o contuzie puternică a antebraţului sau a humerusului, în porţiunea sa supracondiliană, frecvent întîlnite la copii între 13 şi 15 ani, redusă incorect ortopedic, la cîteva ore apare brusc o durere vie, iradiată spre degete şi accentuată la extensia lor. La scurt timp de la apariţia durerii apar :

— edem al mîinii şi degetelor şi ulterior cianozarea lor ;

— anestezia mîinii ; parestezii sau hipoestezie superficială şi profundă a degetelor ;

— mîini reci, prin tulburarea vascularizaţiei locale ;

— pulsul radial absent sau diminuat.

Dacă nu se intervine rapid pentru a se realiza decompresiunea regiunii (în special prin scoaterea aparatului gipsat), se instalează rapid :

— retracţia musculară a degetelor ; degetele devin foarte dureroase la încercările de reducere forţată a flexiei ;

— paralizie senzitivă şi motorie medio-cubitală, rareori şi radială ;

— destul de rapid apar flictene şi ulceraţii palmodigitale, prin tulburări vasomotorii şi trofice ale segmentului respectiv.

După trecerea puseului acut se instalează în unele cazuri vindecarea cu defect (cu sechele) :

— contractura „în gheară“ a degetelor şi aplatizarea antebraţului prin retracţii şi scleroză musculară ;

— mînă paralitică, nefuncţională ;

— deformaţii osoase şi tendinoase, datorate tulburării procesului de creştere locală a dimensiunilor segmentelor, datorită leziunilor părţilor moi ale regiunii.

Etiopatogenie. Este vorba de un sindrom neurovascular complex, datorat unor leziuni ischemice posttraumatice, ducînd la apariţia de retracţii ale muşchilor flexori ai mîinii şi degetelor, precum şi o afectare nervoasă secundară a muşchilor flexori ai degetelor, cu consecinţa lor directă, scurtarea degetelor prin retracţie accentuată.

Procesul patogen debutează iniţial prin tulburări vasculare, determinate de compresiunea directă, de un proces de tromboză sau de spasm al arterei humerale, precum şi tulburarea întoarcerii venoase prin tromboze venoase, compresia venelor, edem local sau printr-un aparat gipsat.

Ischemia locală, instalată ca o consecinţă a acestor tulburări vasculare, duce la o tulburare de oxigenare a ţesutului muscular şi a nervilor, cu apariţia consecutivă a necrozei şi ulterior a fibrozei şi retracţiilor musculare şi respectiv a parezelor şi paraliziilor locale (ischemia locală afectează de regulă nervul median, mai rar cubitalul şi excepţional radialul).

Se pare că există o predispoziţie a aparatului neurovascular spre spasme vasculare, la diverse niveluri ale membrului superior.

În cele mai multe cazuri, sindromul Volkmann apare ca o consecinţă a unei fracturi a humerusului sau antebraţului. Alteori apare după o luxaţie sau chiar o contuzie simplă, după o intervenţie chirurgicală în această regiune ; în mod excepţional poate să apară în cadrul unei hemofilii sau în intoxicaţia cu oxid de carbon.

Evoluţia este lent progresivă şi ireversibilă.

Din punct de vedere al prognosticului, Seddan (citat de Y. Allieu) stabileşte 3 tipuri evolutive ale sindromului :

Tipul I, în care ischemia este difuză dar moderată şi în care posibilitatea de recuperare musculară este mulţumitoare.

Tipul II, cu fenomene ischemice severe, localizate în special la muşchii profunzi ai lojei anterioare a antebraţului ; rezultatele terapeutice sînt slabe.

Tipul III, cu fenomene ischemice grave şi difuze, interesînd toţi muşchii lojei anterioare a antebraţului şi nervii median şi mai puţin cubital ; modificările produse sînt severe şi ireversibile, în ciuda tratamentelor încercate.

Tratamentul este în primul rînd *profilactic* şi constă în tratarea corectă a fracturilor antebraţului, ţinînd cont de cîţiva factori importanţi :

— reducerea fracturilor să fie urmată de controlul radiologic ;

— evitarea aparatelor gipsate circulare, complete ;

— spitalizarea copilului cu o imobilizare prin aparat gipsat aplicat antebraţului, pe o perioadă de 48 de ore.

Tratamentul curativ constă în :

— combaterea durerilor prin analgeticele uzuale ;

— spasmolitice şi miorelaxante, pentru a combate ischemia vasculară şi spasmul muscular ;

— scoaterea şi înlocuirea aparatului gipsat greşit aplicat.

Într-un stadiu tardiv, se recomandă recuperarea musculară şi nervoasă, prin tratament electrofizioterapic (în special recuperarea policelui, pentru recăpătarea importantei sale funcţii de prehensiune) şi ortopedic.

Tratamentul ortopedic, în funcţie de particularităţile cazului, constă în:

— dezinserţie musculară şi excizia ţesutului necrozat, după care se face transplant de tendon ;

— alungiri tendinoase ;

— capsulorafii anterioare ale articulaţiilor metacarpofalangiene, pentru a combate durerea cubitală atroce, care nu cedează la alte măsuri terapeutice ;

— uneori se face artrodeza pumnului, constînd în rezecţia primului rînd de oase carpiene.

Bibliografie

1. VOLKMANN R. — *Zbl. Chir.*, 1881, 8, 801.
2. LEIBER B., OLBRICH G. — Wörterbuch der Klinischen Syndrome, Ed. Urban-Schwarzenberg, Berlin, 1959, 369.
3. ALLIEU Y. — *Journal méd. Montpellier*, 1971, 7, 10, 547.
4. VEREANU D. — Chirurgie infantilă şi ortopedie, Ed. Medicală, Bucureşti, 1973, 464.
5. RUSSU G. — Boli şi sindroame cu nume proprii, Ed. Junimea, Iaşi, 1976, vol. II, 567.

Waardenburg — Klein

Sindromul descris în anul 1947 de către Waardenburg şi D. Klein este un ansamblu plurimalformativ, caracterizat prin asocierea constantă a surdităţii congenitale, heterocromiei iriene, distopiei punctelor lacrimale şi albinismului. Sindromul este cunoscut atît sub denumirea de *„sindrom Waardenburg-Klein“* cît şi sub numeroase sinonimii : *„sindrom Van der Hoeve-Halberstma-Waardenburg“*, *„complexul simptomatic Waardenburg-Klein“*, *„sindrom Van der Hoeve-Waardenburg-Gualdi“*, *„sin-*

drom Van der Hoeve-Waardenburg-Klein“, „discromia irido-cutanată și displazia auditivă Waardenburg“, „elongația canaliculelor inferioare cu ankiloblefarom intern“, „blefarofimosis“, „elongația canalului lacrimal inferior“, „dislocarea laterală a pliului medial și a punctelor lacrimale“.

Simptomatologie.

Surditate congenitală manifestată precoce și care duce, în cele mai multe cazuri, la surdomutitate. Totdeauna bilaterală, ea este de tip „percepție“ și interesează mai ales sunetele cu frecvență înaltă.

Heterocromie iriană congenitală, totală sau parțială ; irisul poate avea o colorație variată (alternanțe de nuanțe bleu sau brun, la un singur ochi sau la ambii).

Distopia unghiurilor interne ale ochilor, datorate unei blefarofimoze. Ea realizează un pseudo-hipertelorism iar uneori și un pseudo-epicantus. Atît cantul palpebral intern cît și punctele lacrimale (în special cele inferioare) și unghiurile interne ale pupilelor sînt deplasate lateral, determinînd prin aceasta elongația canalelor lacrimale. Aceste anomalii de poziție dau globilor oculari un aspect ce simulează strabismul convergent. Distanța interpupilară este totdeauna nemodificată, prin aceasta deosebindu-se de adevăratul hipertelorism, întîlnit în alte boli și sindroame.

Rădăcina nasului aparent lărgită și ștergerea unghiurilor nazofrontale realizează aspectul de „profil grec“. Arcurile sprîncenelor sînt hipertrofiate, mai ales în segmentele lor medii, unindu-se pe o linie mediană ; hipertricoza sprîncenelor este o manifestare constantă a acestui sindrom.

Albinism parțial sub forma unei meșe de păr alb în regiunea frontală ; de obicei părul frontal este jos implantat. Rareori, sprîncenele și genele sînt albe, în porțiunea lor internă.

Alte anomalii asociate inconstant :

— oculare : vicii de refracție ; nistagmus ; strabism ; miopie ; epicantus ; limitarea mobilității oculare ;

— cranio-faciale : hidrocefalie ; asimetria feței ; buze groase ; fisură labială sau/și palatină ; prognatism ; implantare vicioasă a dinților ; absența luetei ;

— osoase : absența sau hipoplazia unor coaste sau vertebre ; sindactilie ;

— cutanate : zone de depigmentare în regiunea mediofrontală, pe trunchi sau pe membre ; încărunțire precoce ;

— întîrziere psiho-motorie moderată.

Datorită gradului variabil de penetranță a tarei genetice, expresia clinică a sindromului este diferită, existînd forme complete de boală (rare), forme cu simptomatologie disociată (frecvente) și forme monosimptomatice (rare).

Studiind heterogenitatea sindromului, recent, Hageman M. J. și Delleman J. W. (1977), consideră că există două entități diferite :

Tipul I, în care există distopia canthorum și surditate bilaterală (1/4 din numărul total de cazuri descrise).

Tipul II, în care există surditate bilaterală, asociată cu celelalte anomalii caracteristice sindromului, dar fără distopia canthorum (în 3/4 din numărul total de cazuri).

Aceste deosebiri, susțin autorii, sînt foarte importante în acordarea sfatului genetic.

Etiopatogenia sindromului nu este lămurită. Singura ipoteză care încearcă să explice cauza apariției acestor anomalii este aceea care afirmă că la originea sindromului se află o tulburare de tip metabolic (fie absența tirozinazei, fie perturbarea condițiilor în care aceasta trebuie să acționeze). După această ipoteză, este vorba de o tulburare ereditară în melanogeneză ; dar aceasta ar putea explica însă numai unele din anomaliile descrise (albinismul ; heterocromia iriană).

În explicarea celorlalte anomalii s-au avansat unele ipoteze, după care cauza afecțiunii ar fi o embriopatie, noxa patogenă (neprecizată încă) intervenind destul de devreme, în primele 3 luni de viață intrauterină, perturbînd dezvoltarea armonioasă a mugurilor embrionari ai diverselor organe care au originea în mezo- și în neuroectoderm.

Astfel, deficitul pigmentar melanic și surditatea (determinată probabil de agenezia sau hipoplazia organului lui Corti) se pot datora dezvoltării anormale a crestei neurale (din care derivă veziculele auditive și melanocitele). Hiperplazia rădăcinii nasului se datorează dezvoltării exagerate a mugurelui embrionar frontal și a celor doi muguri nazali (median și lateral) în detrimentul regiunii orbiculare. Fisura velopalatină și labială, absența luetei și anomaliile de conformație ale feței se pot datora disembrioplaziei rafeului median.

Sindromul Waardenburg-Klein are caracter ereditar și familial (dovedit în numeroase cazuri) și se transmite după modul autosomal dominant, neregulat, expresivitatea diverselor sale elemente fiind variabilă de la un caz la altul ; ambele sexe sînt afectate în egală măsură.

Frecvența sindromului este apreciată la aproximativ un caz la 40 000 de născuți vii ; pînă în anul 1977 se cunoșteau 1 283 cazuri publicate în literatură.

Evoluția și prognosticul sînt în general bune ; asocierea (posibilă) cu alte anomalii (hidrocefalie) întunecă prognosticul.

Tratamentul. Nu există tratament eficient.

Bibliografie

1. KLEIN D. — *Arch. Jul. Klaus-Stiftg.*, 1974, 22, 336.
2. MACDONALD R., HARRISON C. — *Clin. Pédiat.*, 1965, 4, 739.
3. BONIFACE L., FONTAINE G. — *Ann. Pédiat.*, 1966, 42, 10, 788.
4. BONIFACE L. — Capitolul „Albinisme“ din vol. „Actualités metaboliques en Pediatrie“, Seria I, Ed. Doin, Paris, 1967, 88.
5. FREGONESE B. — *Minerva Pédiat.*, 1969, 21, 1 513.
6. POROT M., DUGAS M., DUPLAIX A.— *Rev. Neuro. psyhiat. infant.*, 1975, 23, 10—11, 727.
7. SENIGAGLESI L., PIERRO U., PARADISO M. — *Minerva Pédiat.*, 1977, 29, 13, 967.
8. HAGEMAN M. J., DELLEMAN J. W. — *Amer. J. Hum. Genet.*, 1977, 29, 468.

Waldenström

În anul 1944 Waldenström descrie un sindrom caracterizat prin hiperplazia sistemului reticulo-endotelial, asociat cu prezența unor cantități importante de macroglobuline în serul sanguin ; sindromul este cunoscut și sub denumirea de *„purpură macroglobulinemică Waldenström“*.

Simptomatologie. Debutul este necaracteristic iar manifestările clinice sînt nespecifice, constînd în : astenie ; paloare ; anorexie ; scădere in greutate ; febră sau stare subfebrilă ; dispnee moderată.

Ulterior apar :

— adenopatii moderate, fără caracter inflamator, interesînd întregul sistem ganglionar ; ganglionii nu sînt dureroși ;

— hepato- şi splenomegalie moderată ;

— tulburări circulatorii periferice (extremităţi reci, palid-cianotice sau cu fenomene Reynaud) ; edeme ale membrelor inferioare ;

— hemoragii gingivale şi nazale ; menoragii ;

— echimoze şi peteşii, cu localizare variată.

Manifestări oculare. Apar ca o consecinţă a tulburărilor generale hemodinamice, mai importante şi mai nocive la nivelul capilarelor oculare, producînd fie modificări de formă vasculară (vene dilatate, turgescente, sinuoase), fie importante hemoragii retiniene uni- sau adesea bilaterale.

Manifestări neurologice datorate hemoragiilor intracerebrale sau subarahnoidiene şi manifestate ca : stare confuzivă ; cefalee ; tremurături intenţionale ; hemipareză ; stare subcomatoasă sau comă profundă.

Alte manifestări clinice asociate inconstant :

— hipoacuzie sau surditate ;

— pseudopoliartrită cu dureri articulare şi osteomusculare dar fără modificări radiologice, aşa cum a constatat recent Le Loet X. şi colab. (1978).

În multe cazuri sindromul Waldenström se asociază cu mielomul multiplu, afecţiuni care se aseamănă mult, atît ca aspecte clinice cît şi etiopatogenice.

Examenele de laborator. Principalele modificări biochimice privesc proteinele serice. Anomaliile proteice sînt evidenţiate prin cercetarea electroforetică, imunoelectroforetică şi prin ultracentrifugarea plasmei ; ele permit stabilirea diagnosticului de certitudine.

Constant apare hiperproteinemie, variind între 7—9 g/100 ml ser, cu prezenţa în exces a unei macroglobuline (ajungînd la valori de 50—60% din totalul proteinelor). Electroforetic ea se situează în zona gamma, beta şi chiar alfa 2 a globulinelor, iar imunoelectroforetic în zona migraţiei lente, fiind evidenţiată prin creşterea arcului de precipitare a imunoglobulinelor M.

O macroglobulină asemănătoare apare şi în alte afecţiuni : plasmocitoame ; lupus eritematos diseminat ; lues congenital ; unele hemopatii.

Prezenţa acestei proteine modificată influenţează unele constante biologice ale organismului :

— V.S.H. considerabil crescută ;

— probe de disproteinemie intens pozitive ;

— testul Sia pozitiv (serul bolnavului, în contact cu apa distilată, formează un precipitat alb, gelatinos, demonstrînd prezenţa în ser a macroglobulinelor) ;

— vîscozitatea sîngelui crescută (responsabilă de tulburări circulatorii severe intracraniene) ;

— titruri scăzute de anticorpi serici, deoarece aceste macroglobuline nu au funcţie „anticorp“ ;

— apariţia în urină a albumozelor Bence-Jones.

Se asociază şi importante modificări hematologice :

— anemie determinată atît de infiltrarea măduvei cu celulele anormale cît şi printr-un mecanism hemolitic ; hematiile sînt încărcate la exterior cu globuline anormale şi din acest motiv testul Coombs este pozitiv ;

— număr relativ normal de leucocite dar cu predominanţa limfocitelor atipice sau cu celule de tranziţie între limfocit şi plasmocit ; apar uneori chiar limfoblaşti în număr relativ crescut, în sîngele periferic ;

— trombocitopenie importantă responsabilă de unele manifestări hemoragipare ;

— scăderea unor factori ai coagulării (protrombină ; globulină antihemofilică) ;

— fragilitate capilară crescută, datorată alterării peretelui vascular prin depunere sub endoteliu de proteine anormale (amiloid).

Medulograma dovedește că măduva este sediul unei proliferări importante de celule „limfoide“ (asemănătoare atît cu limfocitele cît și cu plasmocitele), în timp ce celulele normale sînt în număr relativ redus. Din punct de vedere citochimic, celulele limfoide sînt asemănătoare limfocitelor maligne. În unele cazuri se constată proliferarea medulară importantă de plasmocite, apropiind prin aceasta sindromul Waldenström de mielomul multiplu.

Examenul anatomopatologic arată, la nivelul ganglionilor limfatici, splinei și ficatului, proliferare celulară limfo-reticulară cu celule asemănătoare limfocitelor mature sau cu celule reticulare mari, cu nucleu veziculos și citoplasmă bazofilă abundentă. În rinichi sînt prezente leziuni interstițiale și tubulare, prin depunere de material proteic în glomeruli și în lumenul tubilor.

Recent (Body G. și colab., 1978) atrag atenția asupra valorii diagnostice a prezenței incluziunilor intranucleare PAS pozitive (descrise inițial de Shamaun M. în 1954) în plasmocite, în varietatea foarte rară de sindrom Waldenström fără excreție importantă de imunoglobuline patologice ; asemenea incluziuni se mai pot întîlni și în mielomul multiplu cu IgA, în poliartrita reumatoidă, dar niciodată în leucoză limfocitară acută sau cronică.

Etiopatogenie. Etiologia este necunoscută. Sindromul se încadrează în grupa paraproteinozelor, deoarece cauza tuturor manifestărilor clinice o constituie prezența în sînge a unei globuline anormale, fără funcție de „anticorp“, ca rezultat al unei sinteze anormale la nivelul sistemului reticulo-endotelial. Deoarece această proteină se întîlnește în limfosarcom, în leucemii și în mielom, unii autori au încadrat acest sindrom în rîndul neoplaziilor ; pare totuși greu de acceptat această încadrare, deoarece macroglobuline asemănătoare au fost întîlnite, întîmplător, și în serul unor indivizi sănătoși.

Se emite și ipoteza după care acest sindrom apare ca o complicație în cazul unor infecții virotice. O altă ipoteză explică apariția sindromului printr-o tulburare congenitală a metabolismului proteic. În sfîrșit, alți autori consideră că ar fi vorba de o reacție hiperergică a S.R.E., în special la nivel vascular, indusă prin fixarea pasivă pe pereții vasculari de imuno-complexe constituite ca urmare a dezvoltării conflictului antigen/anticorp, antigenul fiind reprezentat de paraproteina patologică în exces ; tulburarea primară ar fi, după această ipoteză, la nivel plasmocitar, celulele sintetizînd o proteină cu un alt tipar spațial și biochimic.

Cercetările genetice au evidențiat anomalii de număr și structură cromozomală (cromozomi suplimentari ; număr inegal de cromozomi chiar la același bolnav ; număr redus de cromozomi) ; aceste modificări sugerează prezența de clone celulare cu echipamente cromozomale diferite.

Apariția manifestărilor hemoragice, sub diverse forme și cu diverse localizări, se datorează îmbinării a trei factori patogenici importanți : trombocitopenie + fragilitate capilară crescută + diminuarea unor factori ai coagulării (globulină antihemolitică ; protrombină).

Sindromul Waldenström apare mai frecvent la adult și numai rareori la copil (mai ales la copilul mare).

Evoluție și prognostic. Evoluția este cronică. Durata supraviețuirii variază, în general, între 4 și 10 ani de la debut. Decesul survine fie prin hemoragii (localizate mai ales în creier), fie prin suprainfecții.

Tratament. Nu există un tratament etiologic.

Tratamentul patogenic urmărește oprirea proliferării celulare, prin administrarea de medicamente citostatice : leukeran în doză de 4 mg/zi și 200—300 mg/cură. Rezultate mai bune se obțin prin asocierea la citostatice a hormonilor cortico-suprarenalieni (supercortil, prednison în doză de 2 mg/kg/zi).

Pentru a împiedica sau a reduce sinteza proteinelor totale și mai ales a macroglobulinelor, se încearcă administrarea de penicilină sau de mercaptan dar rezultatele nu sînt încă cele scontate.

În scopul debarasării organismului de paraproteinele aflate în circulație și care măresc vîscozitatea sîngelui, determinînd grave tulburări circulatorii cerebrale, Vl. Apăteanu și colab. (1976) propuneau plasmaforeza repetată. Dar după efectuarea ei hiperproteinemia se reface rapid, motiv pentru care autorii recomandă asocierea, totdeauna, și a citostaticelor ; metoda pare utilă dar numărul redus de cazuri tratate nu permite o concluzie definitivă.

Bibliografie

1. WALDENSTRÖM J. — *Acta med. Scand.*, 1944, 117, 216.
2. WALDENSTRÖM J. — *Acta hematol. (Basel)*, 1958, 20, 33.
3. POPESCU R. E., ILEA A., COLIȚĂ D. — *Pediatria* (București), 1967, 1, 19.
4. BERCEANU ȘT., GOCIU M., GROZEA P. — Sistemul reticuloendotelial, Ed. Medicală, București, 1967, 174.
5. BONTOUX D., ALCALAY M., MALAPERT B., PACHMAJOU C. — *Rev. Rhum.*, 1974, 41, 585.
6. APĂTEANU VL., KONDI V., GINGOLD N., BRATU V., TONE P., GEORGESCU D. — *Viața Med. (București)*, 1976, 23, 2, 49.
7. BODY G., RIGAUD C., JACQUEMIN-GAILLOT J. M., BAUDOILIN R. — *Nouv. Presse Méd.*, 1978, 7, 3, 212.
8. LELOET X., SERUZIER E., FORTIN PH., DESHAYES P. — *Nouv. Presse Méd.*, 1978, 7, 27, 2 402.

Waring — Blendor

Sindromul descris în anul 1964 de către Waring și Blendor este de fapt o formă particulară de anemie hemolitică, a cărei apariție este determinată de prezența unei valvule dintr-un material plastic, implantate printr-o intervenție chirurgicală pe cord.

Descrierea sindromului este relativ recentă, deoarece numai din anul 1960, în mod separat, Harken și Starr au trecut la primele intervenții pe cord cu înlocuirea valvulelor mitrale și/sau aortice și de protezare a defectelor septale intracardiace.

Tipurile de proteze valvulare folosite astăzi sînt :

a) Proteze cu bilă (tip Starr, Smeloff-Cutter, Beall etc.).

b) Proteze cu disc.

Ambele tipuri de valvule susmenționate fiind confecționate dintr-un material plastic, prezintă riscul formării pe suprafața lor de trombi, care după detașare, o dată intrați în circulația sanguină, pot determina accidente tromboembolice severe.

c) Proteze biologice tip Hancock, formate dintr-un inel metalic pe care se inseră, prin intermediul unui suport, o valvulă aortică de porc.

Simptomatologie. După o perioadă mare de latenţă de la intervenţia chirurgicală pe cord pentru plastie valvulară, fie la copil fie la adult, apar semne clinice şi bio-hematologice ale unei anemii hemolitice.

Manifestările sînt însă discrete şi de cele mai multe ori scapă observaţiei medicale; diagnosticarea lor se face mai ales cu ocazia controalelor clinico-biologice sistematice, ce se efectuează bolnavilor operaţi pe cord.

Singurele semne clinice subiective care traduc o discretă suferinţă a bolnavului sînt paloarea şi anorexia moderată. Examenul clinic obiectiv evidenţiază o uşoară splenomegalie.

Examenele de laborator indică prezenţa constantă a unor modificări hematologice şi biochimice dar de intensitate, în general, redusă:

— anemie însoţită de diminuarea moderată a fierului seric;

— scurtarea duratei de viaţă a hematiilor;

— apariţia în circulaţie a numeroase schistocite (eritrocite alterate o dată cu trecerea lor prin orificiul valvular, care conţine una sau mai multe valvule din material plastic, implantate bolnavilor);

— diminuarea pînă la dispariţie (în caz de hemoliză importantă) a haptoglobinei serice;

— diminuarea titrului seric al hemopexinelor libere;

— methemoglobinemie moderată;

— hemosiderinurie constantă dar de intensitate redusă. În schimb, numărul de reticulocite şi bilirubinemia sînt crescute.

Etiopatogenie. Sindromul hemolitic se datorează contactului dintre hematiile circulante şi materialul sintetic folosit în operaţiile de plastii valvulare sau în intervenţii pentru corectarea diferitelor defecte septale intracardiace; se produce o hemoliză intravenoasă denumită „hemoliză traumatică", prin diminuarea considerabilă a duratei medii de viaţă a hematiilor, în 5—10% din cazurile operate iar dintre acestea cea mai mare frecvenţă şi severitate este constatată în înlocuirile valvulelor aortice. Cu ajutorul izotopilor radioactivi s-a dovedit că hemoliza secundară protezelor valvulare sau septale este tipică pentru modalitatea intravasculară de distrugere globulară; se constată însă şi o „sechestrare" splenică, probabil şi medulară. Astfel unele hematii sînt complet distruse în torentul circulator; altele sînt numai parţial lezate şi, circulînd, ajung în splină, care-şi exercită faţă de acestea funcţia de distrucţie şi epurare.

Hemoliza intravasculară legată de distrugerea mecanică a hematiilor în contact cu o substanţă străină organismului (valvula de material plastic) este mai accentuată în cazul utilizării tipului de valvulă cu bilă. În schimb, în cazul protezei biologice (tip Hancock) acest risc nu există, fiind de fapt singura proteză perfect suportată de organismul gazdă; de aici şi perspectivele mari ale utilizării protezelor biologice în chirurgia cardiacă reparatorie, la copil şi adult.

Evoluţie şi prognostic. Din punct de vedere evolutiv anemia hemolitică din acest sindrom se situează între formele cronice şi cele acute. Prognosticul din punct de vedere hematologic nu este sever, deoarece nici anemia hemolitică apărută nu este prea severă. În unele cazuri există totuşi riscul formării pe valvule de trombuşi fini, care prin detaşare pot circula liber şi pot declanşa accidente vasculare trombozante severe.

Tratament. Nu există un tratament specific.

Administrarea orală de fier este suficientă, în cele mai multe cazuri, să corecteze anemia existentă; numai în cazuri extrem de rare se impune transfuzia de sînge.

Deoarece existenţa protezelor valvulare şi septale poate declanşa procesul de hemoliză intravasculară, asociată cu sechestrarea splenică a hematiilor lezate, se punea problema, mai ales în cazurile de hemoliză severă, a splenectomiei ; cu tot efectul spectacular postoperator, splenectomia s-a dovedit doar un tratament paleativ.

Dacă hemoliza este severă şi ireductibilă la tratament se pune problema înlocuirii valvulei, mai ales dacă există şi un uşor grad de desinserţie sau o disfuncţie a acesteia, care ar constitui un factor favorizant al hemolizei.

Factorul mecanic de hemoliză, constituit de prezenţa maselor plastice în structura protezei cardiace, ridică din ce în ce mai serios problema înlocuirii lor şi în special a celor de tip Beall, fie prin homogrefe fie prin grefe de fascia lata.

Bibliografie

1. VIALA J., DECHAVANNE M., BARBIER I., MICHAUD P., REVOL L. — — *Presse Méd.*, 1970, 54, 2 421.
2. KLOSTER F. E. — *Amer. J. Cardiol.*, 1975, 35, 872.
3. FERNANDEZ J., MORSE D., SPAGNA P., LEMOLE G., GOOCH A., YANG S. S., MARANHAO V. — *J. thorac. cardiovasc. Surg.*, 1976, 71, 218.
4. ENGLERT M. — *J. Méd. Strasbourg*, 1977, 8, 9, 631.
5. BOLAND J., LIMET R. — *Rev. Méd. Liege*, 1978, 33, 16, 559.

Waterhouse — Friederichsen

În anul 1911 R. Waterhouse iar mai tîrziu Friederichsen în anul 1918 descriu un sindrom de origine infecţioasă, apărut la copil şi caracterizat prin asocierea septicemiei meningococice cu hemoragii suprarenale. Prima descriere clinică, dar incompletă, aparţine lui Little (1911) ; Bamatter stabileşte, tot în acea perioadă, etiologia meningococică a sindromului.

Sindromul este cunoscut şi sub alte denumiri : *„sindrom Waterhouse-Bamatter“*, *„septicemia meningococică fulminantă“*, *„septicemia meningococică a copiilor“*, *„septicemia hiperergică fulminantă“*, *„hemoragia suprarenală spontană“*, *„purpura suprarenală fulminantă“*, *„apoplexia suprarenală“*, *„insuficienţa cortico-suprarenală acută“*.

Simptomatologie. Debutul este brusc. În plină stare de sănătate apar unele simptome de intoxicaţie generală gravă : hiperpirexie ; paloare ; greţuri ; vărsături ; diaree ; dureri abdominale difuze (fără semne peritoneale) ; stare de prostraţie.

În decurs de cîteva ore, starea bolnavului se agravează continuu şi apar :

— manifestări hemoragice : la nivelul tegumentelor şi mucoaselor apar hemoragii peteşiale, echimoze sau hemoragii difuze ; în părţile declive ale corpului, tegumentele iau aspectul petelor cadaverice ; uneori apar chiar hemoragii mari sub formă de hematemeză sau melenă şi rar hemoptizie ;

— tahicardie ; pulsul devine filiform ;

— hipotensiune (pulsul devine uneori chiar imperceptibil) ;

— insuficienţă respiratorie acută, cu respiraţie superficială ineficientă şi în consecinţă cianoză ;

— colaps vascular cu cianoza extremităţilor ;

— convulsii ; comă ; moartea survine în primele 16—18 ore de la debut, prin instalarea insuficienţei suprarenale acute ; de reţinut că lipsesc, de regulă, semnele de iritaţie meningeală.

Examenele de laborator nu furnizează decît rareori date importante, privind etiologia sindromului. În cele mai multe cazuri :

— analiza bacteriologică a lichidului cefalo-rahidian este negativă ; numai rareori se izolează meningococi ;

— în frotiul sanguin se pot găsi uneori meningococi intra- sau extracelulari ;

— leucocitoză moderată cu polinucleoză ;

— nivel seric normal al steroizilor suprarenalieni ;

— hiperkaliemie ; hipocloremie ; hiponatriemie.

La examenul anatomopatologic al glandelor suprarenale se constată numeroase micro-infarcte hemoragice. Hemoragia capsulelor suprarenale şi nu necroza lor, constituie leziunea fundamentală, caracteristică acestui sindrom. Sînt citate totuşi cazuri în care, în glandele suprarenale nu au fost evidenţiate nici un fel de modificări morfologice.

Etiopatogenie. Cel mai frecvent etiologia sindromului este infecţioasă, agentul cauzal fiind, în majoritatea cazurilor, meningococul. Sindromul Waterhouse-Friederichsen poate să apară şi în alte infecţii grave virotice sau bacteriene : septicemii cu diverşi germeni ; pneumonii grave ; difterie ; scarlatină.

În afara etiologiei infecţioase, s-a constatat apariţia sindromului şi în alte circumstanţe : în cadrul unor traumatisme ; în tumori suprarenale ; în tromboza vasculară suprarenală ; la nou-născut în anoxie fetală şi după travaliu prelungit. Se apreciază că 1% din decesele neonatale se datorează acestui sindrom.

Apariţia sindromului ar fi favorizată de existenţa unor stări imunodeficitare, legate de deficitul total sau parţial în imunoglobuline M (acestea ar conţine majoritatea anticorpilor antimeningococici) sau şi de anumite tulburări ale imunităţii celulare.

În toate condiţiile etiologice, apariţia sindromului este datorată suprimării bruşte şi totale a secreţiei hormonilor corticosuprarenali sau unei nevoi exagerate de hormoni, care depăşesc cu mult capacitatea de sinteză la nivelul glandelor suprarenale (în caz de „stress“ traumatic, chirurgical, septic, toxic), la bolnavii cu insuficienţă suprarenală latentă sau cu insuficienţă suprarenală incomplet tratată.

Prăbuşirea funcţiilor glandelor suprarenale se datorează, cel mai frecvent, hemoragiilor care apar în capsulele suprarenale. Există însă şi cazuri în care hemoragiile lipsesc sau sînt prezente în mică măsură. De fapt, nu există semne clinice care să stabilească dacă s-au produs sau nu hemoragii în suprarenale ; nu există de altfel nici o corelaţie între întinderea leziunilor suprarenale şi gravitatea cazului.

Tabloul clinic al sindromului este determinat, în cele mai multe cazuri, de şocul endotoxinic grav. Unii autori aseamănă acest sindrom cu fenomenul Shwartzman-Sanarelli, deoarece în ambele se întîlnesc constant depozite de fibrină în vasele capilare ale pielii şi în organele profunde, sugerînd procesul de coagulare diseminată intravasculară.

Procesul de coagulare diseminată intravasculară este un factor patogenic important al bolii, realizînd o coagulopatie de consum, cu deficienţa importantă a unor factori ai coagulării (factorii V, VII, VIII, X). Ca o consecinţă a acestor deficienţe, apar mici trombuşi intravasculari în microcirculaţie şi totodată o diateză hemoragică generalizată.

Evoluţia şi prognosticul sînt rezervate. Cele mai multe cazuri, fără tratament, duc la moartea copilului în maximum 24—48 de ore de la debut. Prognosticul depinde de precocitatea diagnosticului şi de rapiditatea instituirii tratamentului antişoc.

Tratament. Sindromul Waterhouse-Friederichsen reprezintă una din cele mai mari urgenţe pediatrice ; rezultă de aici necesitatea instituirii tratamentului cît mai rapid, după stabilirea diagnosticului. Bolnavul necesită spitalizare de urgenţă într-un serviciu de terapie intensivă. Obiectivele tratamentului sînt :

— combaterea şocului şi a hipotensiunii ;

— refacerea rezervelor glucidice, prin furnizarea de glucoză atît de necesară pentru sistemul nervos ;

— corectarea deficitului hidroelectrolitic ;

— depistarea cauzei şi tratament etiologic corespunzător ; în cele mai multe cazuri etiologia fiind infecţioasă, se administrează antibiotice.

Tratamentul sindromului constituie încă o problemă nerezolvată iar controversele privind terapeutica împiedică stabilirea unei atitudini unice.

1. *Combaterea şocului şi a hipotensiunii* se realizează prin administrare de amine simpaticomimetice ; noradrenalină ; noratrinal ; norefedrină ; adrenalină (epinefrină ; suprarenină), sinefrină (sympatol) sau metaraminol bitartrat (aramine) ; dintre acestea, în mod curent se utilizează :

— adrenalină în doze de 0,1—0,2 mg la copilul sub 30 de luni şi de 0,2 pînă la 1 mg la copilul trecut de vîrsta de 3 ani, s.c., repartizate în 2—3 prize ;

— noradrenalină (noratrinal) în doză de 0,1 ml din soluţia 2‰ la sugar, 0,2 ml la copilul între 2—6 ani ; 0,3—0,5 ml la copilul trecut de vîrsta de 7 ani, administrată i.m.

Cu rezultate mai bune se foloseşte administrarea noradrenalinei în perfuzie ; 1 ml din soluţia 2‰ se diluează în 250 ml ser glucozat 5% şi se vor perfuza la început cîte 0,5 ml/minut (bolnavul primeşte astfel 4 γ/minut), controlînd mereu tensiunea arterială. Cînd tensiunea arterială s-a stabilit la un nivel convenabil, perfuzia se suprimă. În ultimul timp se consideră că mai eficiente decît aminele simpaticomimetice (vasoconstrictoare) sînt substanţele vasodilatatoare, pentru efectul lor favorabil asupra creşterii fluxului capilar, deschizînd arteriolele şi favorizînd microcirculaţia pulmonară.

Se folosesc în acest scop :

— izopropil noradrenalina (Isuprel) administrată la copil în doză de 0,2 pînă la 0,4 mg/zi, s.c., i.m. sau i.v. (diluată în 250 ml soluţie glucozată 5%, administrată lent, în ritm de 15—20 picături pe minut) ;

— hydergina sau/şi dibenzilina ; ambele acţionează blocînd sistemul adrenergic.

Utilizarea hormonilor corticosteroizi, atît de indicată de unii, este socotită chiar periculoasă de alţii. Unii autori (Voiculescu M.) consideră că asocierea dozelor mari de hemisuccinat de hidrocortizon cu isuprel este salutară pentru bolnav, numărul supravieţuitorilor, după o asemenea terapeutică, crescînd de aproape 4 ori.

Administrarea hemisuccinatului de hidrocortizon se recomandă în doze mari — 8—10 mg/kilocorp/zi — intravenos, rapid ; doza totală pe zi poate fi împărţită şi administrată atît i.v. cît şi i.m., în 4 prize la 6 ore.

Deoarece unii autori admit ipoteza existenţei unui proces de coagulare diseminată intravasculară consecutiv trombozei vasculare, ei consideră că administrarea medicaţiei cortizonice este contraindicată ; în schimb recomandă exsanguinotransfuzia cu sînge heparinat, administrarea precoce de heparină în doze de 2 500—25 000 U/zi (la copilul trecut de vîrsta de 2 ani şi jumătate), în perfuzie sau i.m., sub strictă supraveghere a nivelului protrombinei.

Se mai asociază :

— oxigen (pe sondă nazală, mască sau sub cort) cu o presiune de 6 litri/minut, pentru a combate anoxia cerebrală ;

— analeptice cardio-vasculare ;

— sedative ;

— vitamine C, B_1 şi B_6.

2. *Refacerea rezervelor glucidice şi corectarea deficitului hidroelectrolitic* prin :

— perfuzii cu soluţii hidroelectrolitice (glucoză ; ser fiziologic) ;

— perfuzii cu substituenţi de plasmă (dextran sau rheomacrodex, 100—200 ml/zi din soluţia 10%) ;

— administrare de plasmă (indicată din ce în ce mai rar) ;

— acidoza metabolică se corectează prin administrare de bicarbonat de sodiu sol. 8,4% sau de THAM, odată cu soluţiile de perfuzat ;

— dacă s-a instalat oligurie severă, se administrează 10—25 ml soluţie manitol 25%, i.v., lent ;

— în insuficienţa renală acută se recomandă hemodializa.

De îndată ce bolnavul poate să înghită, se începe alimentarea orală (la început lichidă) fără a se neglija administrarea suplimentară, în paralel, pe cale endovenoasă, a soluţiilor hidroelectrolitice.

3. *Tratament etiologic.* Deoarece se apreciază că în 90% din cazuri sindromul Waterhouse-Friederichsen este produs de meningococi, se recomandă administrarea penicilinei în doze mari. Astfel, la sugari, 500 000 U/kilocorp/zi ; la copilul de la 1 la 6 ani, 600 000 U/kilocorp/zi ; 500 000 U/kilocorp/zi la copilul după vîrsta de 7 ani, administrată în perfuzie sau, cu mai mică eficienţă, i.m., la 3 ore. După 2—3 zile de tratament se reduc dozele la jumătate şi se răresc injecţiile la interval de 6 ore. Numai la copiii mari, după 7—8 zile de evoluţie favorabilă, penicilina se poate înlocui cu cîte 2 flacoane efitard, la 12 ore, i.m.

În unele cazuri este indicată asocierea sulfizoxazolului (neoxazol) în doză de 0,15—0,20 g/kilocorp/zi, la sugarii care depăşesc vîrsta de 3 luni, repartizată în 4—6 prize oral. După 5—7 zile se poate reduce doza la 0,10—0,12 g/kilocorp/zi.

În cazurile în care etiologia nu este cunoscută de la început, se recomandă administrarea cloramfenicolului hemisuccinat, în doză de 50—80 mg/kilocorp/zi, i.m. (repartizat în 4 prize, la interval de 6 ore) sau în perfuzie continuă.

Bibliografie

1. WATERHOUSE R. — *Lancet*, 1911, 2, 577.
2. FANCONI G., WALLGREN A. (sub redacţia) — Manual de Pediatrie, ed. a VII-a (traducere), Ed. Medicală, Bucureşti, 1965, 333, 406, 808.
3. VOICULESCU M. — Boli infecţioase, Ed. Medicală, Bucureşti, 1968, 488.
4. SCHÖNENBERG H. — *Wschr. Kinderheilk.*, 1970, 3, 89.
5. PARISH W. E. — *Clin. Alerg.*, 1971, 1, 111.
6. ROMERO-SANTOS J. — *Arch. Pediat. Uruguay*, 1974, 45, 2, 70.
7. COLŢOIU AL. — Sindroame de urgenţă în dermatovenerologie, Ed. Medicală, Bucureşti, 1976, 279.
8. GEORMĂNEANU M. — Pediatria, Ed. Didactică şi pedagogică, Bucureşti, 1978, 431.

Weber — Christian

Sindromul descris în anul 1925 de către P. F. Weber şi completat în anul 1928 de către A. H. Christian este caracterizat prin prezenţa unei paniculite nodulare febrile, totdeauna nesupurată. Sindromul mai este cunoscut şi sub denumirile : *„sindrom Pfeifer-Weber-Christian"*, *„paniculită nodulară nesupurată"*, *„paniculită nodulară febrilă recidivantă"*, *„paniculită spontană"*.

Simptomatologie. Debutul clinic este de obicei brusc iar manifestările clinice sînt nespecifice.

Manifestări generale :

— febră de tip neregulat (de obicei oscilînd între 39° şi 40°) ; frisoane ;

— mialgii şi artralgii (dar fără modificări obiective articulare) ;

— astenie ; inapetenţă cu scădere ponderală consecutivă.

Manifestări cutanate. La scurt timp după apariţia semnelor generale de boală, apar numeroşi noduli dureroşi, mobili pe planurile subiacente, de mărimi variabile (cei mai mulţi cu diametrul de aproximativ 4—6 cm), localizaţi în ţesutul celular subcutan. Deşi au aspect inflamator (paniculită nodulară), nu evoluează niciodată spre supuraţie.

Nodulii pot apărea solitari sau reuniţi în placarde indurate ; se localizează oriunde pe tegumente dar cu predilecţie pe membrele inferioare, fese şi abdomen ; numai rareori apar la faţă, pe gît sau pe torace. Tegumentele, în zonele afectate, au aspect şi culoare normală dar pot fi şi uşor rozate, rareori chiar violacee.

Nodulii persistă cîteva săptămîni apoi regresează, începînd din centrul lor către periferie ; după ce dispar, rămîn de obicei, ca sechele, uşoare depresiuni datorate atrofiei ţesutului adipos local iar tegumentele pot căpăta o coloraţie brună.

Manifestări viscerale prezente inconstant. Ele traduc participarea inflamatorie a unor viscere, manifestată prin : pleurezie ; pericardită ; hepatomegalie ; splenomegalie discretă.

Cercetările de laborator evidenţiază :

— anemie normo- sau hipocromă ;

— leucocitoză importantă ;

— VSH totdeauna accelerată.

Anatomie patologică. Sediul nodulilor este hipodermul, în timp ce dermul şi epidermul sînt foarte puţin sau deloc interesate în procesul patologic. Evoluţia nodulilor hipodermici se produce în 3 stadii :

1. Stadiul de infiltrat leucocitar difuz, însoţit de edem şi congestie a lobulilor adipoşi ; în hipoderm apare, în acest stadiu, un exsudat mucopolizaharidic.

2. Stadiul de fagocitoză histiocitară. În jurul celulelor adipoase apar numeroase histiocite grupate sub forma unei rozete, care fagocitează celulele adipoase ; acest stadiu durează aproximativ 3 săptămîni.

3. Stadiul cicatriceal. Pe locul desfăşurării lipofagocitozei apar şi se dezvoltă numeroase fibre colagene, care constituie ulterior cicatricea care rămîne după dispariţia nodulilor paniculoşi.

Etiopatogenia sindromului nu este cunoscută. El apare mai frecvent la femeile tinere ; rareori apare la copilul mare şi la sugar.

Excepţional, sindromul a fost întîlnit chiar la nou-născut ; nodulii paniculoşi au dispărut la vîrsta de 3 luni iar starea generală s-a ameliorat progresiv în cîteva luni. La aceşti sugari, ajunşi la vîrsta de 6 luni, viteza de sedimentare a hematiilor era încă mult accelerată.

Pînă în anul 1967 se cunoşteau 30 de cazuri la copii. Sindromul afectează cu precădere (în proporţie de 80%) sexul feminin.

În etiologia lui s-au incriminat (fără a fi fost dovediţi cu exactitate şi în prea multe cazuri) :

— factori infecţioşi (mai ales streptococul, stafilococul, bacilul Koch);

— factori toxici (mai ales medicamentoşi : iod ; brom) ;

— factori iritativi şi traumatici locali (injecţii uleioase ; traumatisme locale minime dar repetate ; agresiuni termice).

Nici mecanismul intim patogenic nu este lămurit. S-a emis ipoteza existenţei unui factor circulator, asemănător cu cel din periarterita nodoasă, apărută printr-un mecanism imunologic (conflict antigen/anticorp); tabloul clinic şi histologic este cel al unei reacţii tisulare hiperergice.

Evoluţia şi prognosticul sînt în general bune. Evoluţia este recidivantă şi se desfăşoară cu episoade acute la interval de 2—3 săptămîni. Vindecarea, în cazurile obişnuite, durează în medie 2—3 ani. Evoluţia bolii poate fi agravată prin apariţia unor embolii grăsoase (care se pot localiza uşor în plămîni) sau prin apariţia altor complicaţii : steato-necroză hepatică, degenerescenţă lipoidică şi mucoidă a suprarenalelor sau instalarea insuficienţei renale acute. În unele din aceste cazuri, sfîrşitul poate fi letal.

Tratament.

— administrare de antibiotice (penicilină, cloramfenicol) pentru asanarea focarelor de infecţie ;

— hormoni corticosteroizi în doze moderate (1—1,5 mg/kilocorp/zi) timp de 3—4 săptămîni ;

— fenilbutazonă (la copiii peste 3 ani) în doză de 6—10 mg/kilocorp/zi, timp de 5 zile ; se reduce apoi doza la 4—6 mg/kilocorp/zi, timp de 7—10 zile. În tot acest timp se impune control hematologic şi urinar ;

— antimalarice de sinteză în cazurile cu foarte frecvente recidive sau rezistente la corticoterapie ;

— röntgenterapie (rezervată numai cazurilor total rezistente la toate celelalte încercări terapeutice).

Bibliografie

1. WEBER F. P. — *Brit. J. Dermat. Syph.*, 1925, 37, 301.
2. PETRESCU COMAN V. — *Pediatria (Bucureşti)*, 1967, 2, 182.
3. DUMITRIU GH. C. — Bolile colagenului, ediţia a II-a, Ed. Medicală, Bucureşti, 1968, 211.
4. RAVAULT P. M. — Syndromes en ophthalmologie, Guide-Dictionnaire, Ed. Doin-Doren, Paris, 1970, 375.

Wegener

Prima descriere clinică a sindromului aparţine lui Klinger, din anul 1931, dar el considera că este vorba de o formă clinică malignă de periarterită nodoasă. Ulterior, în anul 1936, F. Wegener reluînd descrierea sindromului, îi aduce o serie de completări şi de interpretări, dintre care cea mai importantă este aceea că sindromul descris reprezintă o entitate anatomo-clinică distinctă, caracterizată prin asocierea unui proces de granulomatoză necrozantă a căilor respiratorii superioare şi inferioare, cu o vascularită necrozantă a întregului sistem arterial (în special) şi venos şi cu glomerulonefropatie necrozantă, manifestate pe plan clinic prin rinită supurată necrozantă, bronhopneumopatie cu infiltrate pulmonare, cu o atingere renală, însoţită de retenţie azotată, asociate şi cu numeroase alte manifestări clinice oculare, otice, neurologice, cutanate, articulare. Sindromul poartă numele lui Wegener în cele mai multe publicaţii dar continuă să mai apară şi sub diverse alte denumiri : *„granulomatoza Wegener“*, *„angeita Wegener“* sau *„granulomatoză pathergică“*.

Simptomatologie. Schematic, sindromul Wegener evoluează în 3 etape :

I. Faza prodromală în care tabloul clinic este dominat de semnele generale de boală și de rinită necrozantă.

II. Faza de diseminare pluriviscerală a bolii, dominată de aspectul clinic al afectării pulmonare.

III. Faza terminală dominată de afectarea renală și evoluția rapidă către exit, fie prin insuficiența renală acută, fie printr-o complicație bronhopulmonară sau cardiovasculară.

În realitate însă, manifestările clinice se intrică iar evoluția poate să nu respecte întocmai schema propusă.

Alterarea stării generale constituie cel mai frecvent mod de debut al bolii. Bolnavii devin treptat astenici, adinamici, anorexici și acuză cefalee severă. La scurt timp de la debut, apare și starea febrilă, semn clinic care nu va lipsi pe tot parcursul evoluției bolii. La început febra este moderată și oscilantă ; cu timpul devine foarte înaltă, permanentă și rezistentă la medicația antipiretică uzuală.

Rinita necrozantă se manifestă sub forma unei rinoree purulente sau sanguinolente, cu evoluție cronică și neinfluențată de tratamentele locale.

Bolnavul acuză dureri locale și senzația de obstrucție nazală permanentă ; obiectiv nasul apare mult mărit de volum prin edemațierea părților sale moi. În scurt timp apar leziuni ulceronecrotice ale feței, începînd de la nivelul septului nazal și al mucoaselor nazo-sinuzale, pentru a se extinde rapid și la cavitatea bucală, faringele posterior și laringe, traduse clinic prin disfagie dureroasă, disfonie și tuse de iritație.

Caracterul extensiv al leziunilor determină rapid leziuni ulceronecrotice mutilante ale structurilor faciale interne : distrugerea cartilajelor și oaselor nazale ; fistule nazopalatine sau nazo-orbitale.

Manifestările pulmonare apar la cîteva luni (uneori chiar ani) de la debutul bolii și se accentuează progresiv.

Bolnavii prezintă :

— tuse cu expectorație muco-purulentă ;

— raluri bronșice diseminate în tot cîmpul pulmonar ;

— dispnee severă ;

— hemoptizii frecvente ;

— dureri toracice.

Manifestările renale apar tardiv și sînt cele care dictează prognosticul, de multe ori infaust, al bolii. Primele semne de suferință renală sînt oliguria, albuminuria, hematuria la început microscopică, apoi macroscopică ; cu timpul se instalează și hipertensiunea arterială.

În final oliguria se accentuează, mergînd la anurie cu retenție azotată considerabilă, urmată de comă și de cele mai multe ori de exitus.

Alte manifestări clinice asociate inconstant :

— oculare : dureri oculare ; conjunctivită bulbară ; edem palpebral; exoftalmie ; ulcerația pupilei, a țesuturilor periorbitale și chiar a orbitei ; oftalmoplegie ; cecitate prin compresia nervului optic ;

— otice : otită supurată cronică cu hipoacuzie sau chiar surditate totală secundară ;

— cutanate : erupție buloasă hemoragică sau ulcero-necrotică a feței, gîtului și umerilor, cu apariția în puseuri succesive ; după vindecare lasă cicatrice depigmentate, definitive ;

— noduli subcutanați pe traiectul micilor artere ;

— purpură sau telangiectazie (în special la față) ;

— neurologice, datorate leziunilor arteriale encefalice : cefalee ; stare confuzivă ; pareze ; hemiplegii sau monoplegii ; neuropatie periferică (mononevrite, polinevrite) ;

— cardiace : sufluri cardiace ; anomalii valvulare ale mitralei ;

— digestive : dureri abdominale ; hepato-splenomegalie ;

— urogenitale : prostatită hiperalgică ; orhită sau epididimită și uneori anexită ;

— parotidită acută dureroasă ;

— adenopatii generalizate moderate ;

— osteo-musculare : hipotonie, mialgii, poliartrite ; hipocratism digital datorat tulburărilor cronice de hematoză ;

— cașexie.

Examenele de laborator surprind numeroase modificări bioumorale existente dar cu nimic particulare și specifice :

— anemie microcitară ;

— leucocitoză moderată cu eozinofilie ; alteori, din contră, leucopenie; în stadiul avansat al bolii, leucocitele conțin numeroase granulații toxice ;

— hipergamaglobulinemie și hiposerinemie severă ;

— uree sanguină crescută, atingînd valori de peste 3 g‰ în stadiul final al bolii ;

— albuminurie ; hematurie.

Examenul radiologic evidențiază :

— leziuni infiltrative asemănătoare celor din tuberculoză ;

— noduli infiltrativi cu focare nodulare dense și focare de condensare, unele pe cale de escavare ;

— imagini buloase, înconjurate de zone de condensare pulmonară ;

— pneumotorax (rar).

Bronhoscopia constată ulcerații traheale, edem și obstrucția lumenului bronșic, precum și supurația intensă a întregului arbore traheo-bronșic.

Examenul anatomopatologic este cel care pune dignosticul de certitudine. Ceea ce caracterizează sindromul Wegener, din acest punct de vedere, este asocierea leziunilor granulomatoase necrozante ale căilor respiratorii superioare și inferioare, cu leziuni de angeită necrozantă generalizată, interesînd peretele arterelor și venelor și cu leziuni de glomerulită cu trombi fibrinoși și necroză focală în glomerulii renali.

Biopsia efectuată din mucoasa pituitară sau din oricare altă regiune a căilor respiratorii superioare, arată în mod constant leziuni necrotice ce constau din :

— exsudat serofibrinos ;

— zone fibrinoide cu numeroase histiocite ;

— leziuni vasculare în diverse stadii de dezvoltare, de la necroza fibrinoidă și infiltrarea limfo-histiocitară, pînă la leziuni de angeită granulomatoasă (vasele avînd un manșon perivascular și infiltrate gigante foliculare și uneori chiar scleroză) ; leziunile de angeită necrozantă granulomatoasă predomină la nivelul plămînului, rinichiului, splinei și miocardului.

Rinichiul prezintă leziuni focale sau segmentare glomerulare necrozante, cel mai adesea în stadiul terminal ; constant predomină însă necroza endo- și extracapilară, hialinaza parcelară. Ca leziune renală caracteristică sindromului Wegener ar fi reacția gigantofoliculară din jurul glomerulilor ; acest aspect, deși caracteristic, nu apare în toate cazurile.

Examenul necroptic pune în evidență existența de leziuni în unele viscere, fără ca acestea să aibă și o corespondență clinică ; este cazul ficatului și în special al pancreasului (leziuni vasculare și ale canalelor pancreatice).

În esofag şi intestin se constată adesea leziuni necrotice, responsabile probabil de hemoragiile digestive pe care le prezintă „intra-vitam" bolnavii.

În forma sa completă, sindromul Wegener este relativ uşor de intuit dar diagnosticul său diferenţial nu este deloc uşor, trebuind înlăturate din discuţie numeroase boli şi sindroame : lupus eritematos diseminat; periarterita nodoasă ; granulomatoza alergică ; sindroamele Löffler şi Goodpasture (vezi aceste sindroame).

În 1960 Carrington şi Liebow au descris o formă incompletă a sindromului Wegener, în care lipsesc leziunile rinofaringiene şi renale, atingerea pulmonară apărînd practic solitară.

Etiopatogenia nu este precizată. Se crede că sindromul Wegener se datorează unei reacţii de hipersensibilizare tisulară, asemănătoare cu cea din periarterita nodoasă, cu deosebirea că, în primul caz, leziunile sînt difuze ; din acest motiv sindromul Wegener a fost încadrat în rîndul colagenozelor.

Există unele similitudini între leziunile anatomice ale sindromului şi cele din cadrul fenomenului Shwartzman-Sanarelli dar ipoteza care încearcă să apropie aceste două manifestări clinice nu se bazează încă pe argumente suficiente şi convingătoare. Boala afectează ambele sexe în mod egal ; apare de cele mai multe ori la adult şi numai rareori la copil, vîrstele extreme la care s-a constatat boala fiind de 12 şi 75 de ani.

Evoluţia şi prognosticul sînt nefavorabile. Netratată, boala are o evoluţie rapid letală, în timp de cîteva luni, rareori unul sau doi ani, prin insuficienţă renală şi prin insuficienţă cardiorespiratorie, secundară leziunilor pulmonare întinse, adesea suprainfectate. Mai rar moartea survine prin accidente vasculare cerebrale, prin complicaţii cardiace sau digestive, datorate diseminării leziunilor vasculare.

Tratament. Nu există un tratament etiologic. În majoritatea cazurilor evoluţia nefastă a bolii se desfăşoară fără a fi influenţată notabil de tratament. Totuşi, corticoterapia şi medicaţia imunosupresoare pot duce, în unele cazuri, la remisiuni nesperate prin alte mijloace terapeutice şi la prelungirea perioadei de supravieţuire a bolnavilor.

Antibioterapia este eficace în combaterea suprainfectării leziunilor necrotice ; se face totdeauna în funcţie de rezultatul antibiogramei.

Corticoterapia în doze mari şi prelungite este indicată în toate formele în care nu au apărut încă leziunile renale. În cazul în care insuficienţa renală a apărut deja, utilizarea cortizonului se va face cu multă prudenţă, reducîndu-se dozele şi perioada de timp în care se administrează, pentru a nu se agrava şi mai mult retenţia azotată. Rezultatele în unele cazuri sînt bune dar remisiunile obţinute sînt de scurtă durată şi sînt urmate de o recădere severă.

Din aceste motive s-a preconizat un tratament imunosupresiv complex, constînd din asocierea corticoterapiei cu citostatice (agenţi alkilanţi, azathiaprină), care permit obţinerea unor remisiuni de durată.

În special în stadiul incipient al bolii, unii autori recomandă utilizarea radioterapiei locale asociată cu corticoterapia, sub protecţie de antibiotice cu spectru larg.

Insuficienţa renală cronică necesită hemodializă repetată iar fenomenele vasculare (tromboze arteriale, capilare) pot fi combătute prin administrare de heparină şi antifibrinolitice.

Bibliografie

1. WEGENER F. — *Verh. Dtsch. Path. Ges.*, 1936, 29, 202.
2. BLATT J., LAWRENCE M. — *Arch. Oto-laring.*, 1961, 73, 639.
3. CARRINGTON C. B., LIEBOW A. A. — *Amer. J. Med.*, 1966, 41, 497.
4. DELLUC G., ESCANDE J. P., — *Gaz. méd. de France*, 1969, 76, 29, 5 901.
5. VULCAN P. — Semne și simptome cutanate în patologia generală, Ed. Medicală, București, 1972, 265.
6. HORN R. G., FANCI A. S. — *Amer. J. Path.*, 1974, 74, 423.
7. SHILLITOE E. J., LEHNER T. — *Lancet*, 1974, 1, 281.
8. RUSSU G. — Boli și sindroame cu nume proprii, Ed. Junimea, Iași, 1976, vol. II, 584.
9. BORLEE-HERMANS G., PETERS L. J. — *Rev. méd. de Liège*, 1976, 31, 14, 423.

Werner

În anul 1904 O. Werner descrie un sindrom caracterizat prin asocierea constantă a sclerodermiei cu cataracta congenitală și cu tulburări endocrine. Sindromul Werner mai este cunoscut și sub denumirile *„degenerescența genito-sclerodermică“*, *„sindromul sclerodermie și cataractă“* și *„progeria adultului“*.

Simptomatologie.

Manifestările cutanate sînt evidente încă de la vîrsta de sugar, dar se dezvoltă complet în jurul vîrstei de 25 de ani, sub formă de sclerodermie, cu tendință rapidă la generalizare. Atrofia tegumentelor cu piele fină, lucioasă, ce nu poate fi plisată se instalează progresiv, începînd cu degetele de la mîini și picioare, extinzîndu-se apoi la trunchi și mai ales la față. Datorită sclerodermiei și atrofiei tegumentelor feței, faciesul bolnavului devine fix, rigid, realizînd aspectul de „mască sclerodermică“ sau de „îmbătrînit devreme“. Mai rar sclerodermia este localizată, circumscrisă iar leziunile cu aspect de lichen atrofic sau de acrodermatită atrofiantă iau formă de bandă.

La extremități sînt interesate tegumentele, țesutul celular subcutanat și chiar mușchii, care sînt intens atrofiați, realizînd aspectul de „mînă de cadavru“. Sclerodermia asociată cu atrofia extremităților determină limitarea mișcărilor sau anchiloza unor articulații.

Troficitatea redusă a tegumentelor favorizează apariția keratozei, a ulcerelor trofice sau a unor noduli cutanați rezultați din depuneri de calciu în tegumentele extremităților. Mai rar sclerodermia se poate asocia cu leziuni de prurigo, neurodermită sau ihtioză.

Tulburările vasomotorii ale extremităților apar precoce și se aseamănă cu cele din maladia Reynaud.

Bolnavii prezintă crize de vasoconstricție bruscă și simetrică a degetelor, cu răcirea, paloarea și chiar cianoza lor, urmată de furnicături dureroase, încălzirea și recolorarea lor normală.

Repetarea acestor crize poate duce cu timpul la tulburări trofice și uneori chiar la gangrenă.

Manifestări oculare :

Cataracta congenitală este singura anomalie oculară întîlnită constant în acest sindrom. Este bilaterală și totală (cataracta totală juvenilă) ; uneori există un decalaj de 2—3 ani în apariția cataractei între un ochi și altul. Fiind bilaterală, cataracta duce rapid la cecitate. În cazuri excepționale cataracta se instalează tîrziu (în jurul vîrstei de 30 de ani).

Manifestări endocrine, caracterizate prin afectarea uneia sau a mai multor glande endocrine cu repercusiuni clinice variabile :

— disfuncţia glandelor paratiroide cu apariţia osteoporozei generalizate;

— disfuncţia hipofizei cu oprirea prematură a creşterii şi dezvoltării ; bolnavii au talie mică, sînt slabi, gracili dar cu abdomen proeminent ; extremităţile sînt subţiri, mai ales in părţile lor distale, dînd copilului aspectul de „moşneag" ; faţa are aspect de „lună plină" iar nasul este încovoiat în formă de „cioc" de papagal ; gura mică şi înconjurată de pliuri radiale, precum şi bărbia mică realizează aspectul de „cap de pasăre" ; vocea bolnavilor, indiferent de sex, este subţire ;

— disfuncţia glandei tiroide, determinînd adesea exoftalmia ;

— disfuncţia glandelor genitale : manifestată la ambele sexe ca un hipogenitalism, în care absenţa sau întîrzierea dezvoltării caracterelor sexuale secundare şi dezvoltarea insuficientă a organelor genitale externe este regula ;

— disfuncţia pancreasului, determinînd apariţia diabetului zaharat insulinorezistent.

Alte manifestări asociate inconstant :

— teleangiectazii cutanate, în special în regiunea feţei şi gîtului ;

— hiperostoză frontală internă ;

— calozităţi pe reliefurile osoase ale membrelor inferioare, în special la plante ; au tendinţă spre ulcerare, transformîndu-se în ulcere mari indolore, care se cicatrizează dar care apoi recidivează ;

— calcificări ligamentare ;

— calviţie ; încărunţire precoce ;

— anomalii cardiovasculare : coronarite ; sufluri cardiace ;

— asocieri frecvente cu diverse forme de neoplazii viscerale, în special de tipul sarcoamelor.

Etiopatogenia este necunoscută.

Cele mai multe păreri sînt în consens, considerînd sindromul Werner ca o formă clinică de colagenoză, caracterizată printr-o îngroşare generalizată sau localizată a tegumentelor şi ţesutului celular subcutanat, însoţită de leziuni viscerale (aparat digestiv, plămîni, cord), endocrine şi cataractă.

Patogeneza bolii ar recunoaşte o anomalie biologică în structura colagenului, confirmată de insuficienta dezvoltare a culturilor de fibroblaşti din biopsiile cutanate.

Anomalia biologică incriminată are caracter ereditar, fiind transmisă după modul autosomal recesiv. Atît din punct de vedere al asemănării clinice şi al mecanismului de transmitere, acest sindrom se apropie mult de sindromul Rothmund (vezi acest sindrom).

Sindromul Werner debutează în copilărie dar devine evident numai la copilul mare, în jurul vîrstei de 15 ani şi îndeosebi la adultul tînăr, pînă la vîrsta de 20 de ani.

Sînt afectate în egală măsură ambele sexe.

Evoluţia şi prognosticul sînt rezervate, datorită caracterului progresiv al evoluţiei leziunilor cutanate, musculare şi viscerale. Sfîrşitul letal survine de regulă în primii 10 ani de boală, prin nefropatie severă cu hipertensiune arterială. Evoluţia este mai bună în formele în care procesul de sclerodermie este localizat, aducînd bolnavului numai prejudicii de ordin estetic.

Tratament. Posibilităţile actuale terapeutice sînt limitate, neexistînd un tratament specific.

Corticoterapia generală poate duce la obţinerea unor remisiuni de scurtă durată ; este însă contraindicată în cazul participării renale severe.

Bibliografie

1. WERNER O. — *Diss. med. Kiel.*, 1904.
2. SMITH R. C., WINER L. H., MARTEL ŞT. — *Arch. Dermat.*, 1955, 71, 197.
3. EPSTEIN CH., MARTIN G., SCHULTZ A., MOTULSKY A. — *Medicine*, 1966, 45, 177.
4. LONGHIN S., ANTONESCU ST., POPESCU A. — Dermatologia, Ed. Medicală, Bucureşti, 1971, 315.
5. WINKELMANN R. K. — *Mayo Clin. Proc.*, 1971, 46, 83.
6. FIESSINGER N., HOUSSET E. — *Rev. Prat.*, 1975, 25, 25, 1 929.
7. THIVOLET J. — *Rev. Prat.*, 1975, 25, 26, 1 959.

West

Sindromul descris în anul 1841 de către J. W. West este o formă particulară foarte rară de epilepsie, proprie copilului mic, caracterizată prin asocierea constantă : spasme „în flexie“ + deteriorare mintală progresivă + modificări specifice electroencefalografice (hipsaritmie). Sindromul este cunoscut şi sub numeroase alte denumiri : *„spasme de plecăciune“*, *„spasmul malign al copiilor mici“*, *„hipsaritmia GIBBS“*, *„ticul salaam-Clarke“*, *„ticul salaam“*, *„spasmul salaam“*, *„epilepsia malignă simetrotonică a sugarului“*, *„boala spasmelor în flexie“*, *„encefalopatia mioclonică infantilă cu hipsaritmie (E.M.I.H.)“*, *„epilepsia spasmodică infantilă cu hipsaritmie (E.S.I.H.)“*. Denumirea de „tic salaam“ a creat de multe ori confuzie cu ticul „de salutare“ sau de „balansare“, observat frecvent la sugarii crescuţi în „leagănele de copii“. Majoritatea pediatrilor preferă denumirea de *„sindromul spasmelor de flexiune“* sau *„sindromul West“*.

Simptomatologie. Debutul se situează în trimestrul al II-lea şi al III-lea de viaţă a copilului (în 75% din cazuri) ; cele mai frecvente cazuri apar la sugari în jurul vîrstei de 6 luni, mai rar în trimestrul I (14%) şi excepţional în trimestrul IV (9%). După o perioadă de cîteva luni de dezvoltare aparent normală, apar primele manifestări, care de obicei sînt spasmele ; alteori se constată oprirea dezvoltării psihomotorii şi, cu totul excepţional, un traseu EEG alterat, la un encefalopat cunoscut.

Spasme musculare (mioclonii). Apar contracţii bruşte, puternice ale celei mai mari părţi a musculaturii corpului, ducînd la flectarea tranzitorie a capului şi trunchiului şi la flexia şi adducţia membrelor. Aceste secuse musculare sînt imprevizibile, bilaterale şi simetrice, sincrone, grupate în „salve“, pe o durată de timp şi cu o frecvenţă variabilă. În general durata unui acces variază între 10 şi 20 secunde, dar accesele se repetă pînă la 50—100 ori/zi. Faptul că miocloniile predomină asupra flexorilor, determină caracterul de „spasm în flexie“ sau de „tic salaam“. În cazul în care spasmul cronic interesează numai musculatura membrelor superioare, se poate constata extensia lor, sub forma „spasmului în extensie“.

Uneori crizele convulsive afectează numai un singur grup muscular. Apariţia miocloniilor la musculatura extremităţii cefalice determină proiectarea capului în faţă (pe piept) ; localizate la musculatura membrelor superioare, determină aruncarea lor în afară iar la membrele inferioare, flexia lor, cu genunchii în abducţie sau adducţie, reproducînd poziţia fătului în uter (emprostotonus).

În timpul accesului convulsiv bolnavii prezintă adesea nistagmus sau privire fixă şi emit uneori şi un ţipăt scurt. Starea lor de conştienţă este modificată în timpul crizei ; copilul îşi întrerupe orice activitate şi nu mai reacţionează la excitanţi externi dureroşi, luminoşi, termici.

În general accesele convulsive nu sînt însoţite de pierderea cunoştinţei ; cînd sînt însă foarte frecvente, după terminarea lor copilul cade într-un somn profund.

După caracterul şi gradul de afectare a musculaturii organismului s-au descris trei variante ale acestui sindrom :

1. *Ticul salaam* caracterizat prin numeroase spasme „în flexiune“ ale extremităţilor superioare ; braţele sînt aduse înainte şi flectate pe piept iar capul cade înainte.

2. *Spasme generalizate* manifestate prin flexii continui ale întregului trunchi ; capul cade înainte iar braţele merg divergent sau sînt duse la spate.

3. *Spasme ale cefei* cu proiectarea posterioară a capului în serii de zeci de secuse, întrerupte de o pauză de cîteva secunde.

S-au observat şi crize de hemiconvulsii la sugarii encefalopaţi sau chiar crize de epilepsie la copiii mici.

Deteriorarea mintală progresivă. Sugarii prezintă o dezvoltare psihomotorie lentă, fie de la naştere fie după luna a 6-a de viaţă, ca expresie a unor leziuni pre-, para- sau postnatale.

Repetarea crizelor convulsive determină cu timpul întîrzierea psihică importantă, de cele mai multe ori irecuperabilă şi importante modificări în comportament : devine indiferent sau din contră irascibil şi violent, negativist, ţipă mult.

Alte manifestări asociate inconstant :

— reacţii vasomotorii ale feţei : hiperemia sau din contră paloarea feţei ;

— tulburări neurologice : hipotonie generalizată ; paralizii de nervi cranieni ; mono- sau hemiplegii ;

— rîs sau ţipăt spontan ;

— apnee tranzitorie ;

— hipersalivaţie ;

— automatisme orale.

Investigaţiile paraclinice sînt deosebit de importante şi capabile să precizeze diagnosticul sindromului.

Electroencefalografia evidenţiază dezorganizarea caracteristică de tip „hipsaritmie“ şi uneori chiar disritmia lentă majoră a traseelor bioelectrice, manifestată prin :

— amplitudine neregulată şi dispariţia completă a ritmului de bază al traseului electroencefalografic ;

— traseele de fond sînt desincronizate şi apar descărcări generalizate de „undă-vîrf“ sau de „undă polivîrf“, atît în stare de veghe cît şi în timpul somnului ;

— stimularea luminoasă este foarte puţin eficientă, ea neproducînd modificări importante ale activităţii electrice cerebrale (în comparaţie cu aceleaşi încercări la martori).

Encefalografia gazoasă arată, în unele cazuri, dilatarea difuză a ventriculilor cerebrali ; în stadiu mai avansat, se constată o adevărată hidrocefalie internă.

Diagnosticul diferenţial cu ticurile copilului mic se impune totdeauna, datorită asemănării mari din punct de vedere clinic. Ticul poate fi manifestat tot prin contracţia bruscă şi rapidă a unui grup muscular dar mişcarea produsă de tic urmăreşte în general un scop ; el se accentuează la emoţii iar EEG este totdeauna normală în ticul copilului.

Etiopatogenie. Această formă de epilepsie infantilă este caracteristică unei reactivităţi particulare a sistemului nervos şi nu constituie o afecţiune autonomă, datorată unei etiologii specifice.

Așa se explică multitudinea circumstanțelor patologice în care se poate întîlni sindromul West :

— apare uneori în cadrul unei „epilepsii esențiale“ ;

— la sugarii cu suferințe cerebrale în antecedente ;

— la sugarii sau copiii mici care prezintă diferite maladii metabolice ; encefalopatie malformativă ; anomalii genetice (exemplu trisomia 21) ; embriopatii sau fetopatii ; encefalite acute ; după traumatisme cranio-cerebrale ; în cazul suferinței cerebrale la naștere (anoxie ; hemoragie cerebro-meningee), cu atît mai frecvent cu cît apar la prematuri ;

— la sugari după vaccinarea antivariolică, antitetanică sau antipertusis ; dar vaccinarea antipertusis ocupă un loc aparte în etiologia sindromului West.

Încă din 1958 J. M. Berg a descris primul caz apărut la scurt timp (24 de ore) de la vaccinarea antipertusis. De atunci și pînă în anul 1978 (F. Bui-Authier și colab.) s-au descris 32 de asemenea cazuri. În unele din cazurile cu evoluție letală, examenul necroptic a evidențiat și alte cauze neurologice care ar fi putut duce la deces — displazie cerebrală, glioame — ceea ce face să se pună întrebarea dacă vaccinul antipertusis este cauză determinantă sau favorizantă a apariției sindromului West. Din motivele de mai sus, autorii atrag atenția că vaccinul antipertusis să nu se facă la copiii cu antecedente neurologice familiale sau personale, în special convulsivante.

Evoluția și prognosticul sînt severe ; prezența sindromului traduce existența unor leziuni cerebrale severe.

Rareori evoluția merge spre vindecare spontană (apreciată la 8% din cazuri după Thiebant și Rohmer, 2% după Gibbs și nulă după Thieffry).

Chiar fără tratament, secusele musculare diminuă sau dispar ; uneori însă vindecarea este urmată de apariția recidivelor. De cele mai multe ori, după vindecare rămîn importante și severe sechele neurologice : manifestări extrapiramidale ; epilepsie (grand mal, petit mal sau echivalențe) sau tulburări psihice (de la debilitate mintală ușoară, pînă la adevărata idioție).

Tratamentul trebuie început imediat după apariția primelor manifestări clinice, pentru a reduce pe cît posibil riscul sechelelor neuro-psihice tardive.

Rezultate bune (uneori spectaculare) se obțin prin folosirea ACTH-ului ; mecanismul de acțiune a acestui hormon în sindromul West este necunoscut.

Se administrează ACTH în doză de 1—3 unități/kilocorp/zi, i.m., repartizat în 4 prize, la intervale de 6 ore, la sugar și copilul mic. La copilul mai mare doza variază între 12 și 50 unități/zi (nedepășind însă doza de 50 unități/zi, indiferent de vîrsta și greutatea copilului). Durata administrării ACTH variază în funcție de rezultatul obținut ; în medie, de la cîteva săptămini pînă la 4—6 luni, în 3—4 serii a cîte 3—4 săptămîni, separate între ele prin pauze de 2—4 săptămîni. Cu rezultate mai puțin bune s-a administrat ACTH retard, în doză de 5 unități/kilocorp/zi, i.m., zilnic sau la interval de 2—3 zile.

În cele mai multe cazuri, sub tratament cu ACTH timp de 4—5 zile, spasmele în flexie dispar iar modificările electroencefalografice (hipsaritmie) au tendință la ameliorare sau chiar la normalizare.

Dacă ACTH se dovedește ineficace, se administrează hormoni corticosteroizi : hidrocortizon în doză de 10—15 mg/kg/zi, prednison în doze de 2—3 mg/kilocorp/zi oral, repartizate în 4 prize, la 6 ore, timp de 1—3 luni, după care se continuă cu diazepam, în doză de 0,5—1 mg/kilocorp/zi, alte cîteva săptămîni.

Tratamentul hormonal (fie cu ACTH fie cu hormoni corticosteroizi) se asociază totdeauna cu fenobarbital în doză de 0,5—0,10 g/zi, oral, la sugar şi copilul mic şi 0,10—0,30 g/zi la copilul trecut de vîrsta de 3 ani ; doza pe zi se repartizează în 2—3 prize.

În ultimul timp începe să se utilizeze din ce în ce mai frecvent şi cu rezultate destul de bune clonazepamul (Rivotril), în special în formele rezistente la celelalte medicamente anticonvulsivante.

Se administrează în doză de 0,10 mg/kilocorp/zi ; tratamentul se începe însă cu 1 mg/zi, crescîndu-se zilnic doza cu 0,5 mg/zi, pînă la obţinerea rezultatului dorit sau pînă la apariţia simptomelor de intoleranţă. Dar eficienţa clonozepamului pare să scadă în decursul tratamentului, motiv pentru care se recomandă, în aceste situaţii, asocierea fenobarbitalului, diazepamului sau Valproat-ului (Depakin) la acest tratament. Mai mult, s-a constatat că în unele cazuri clonozepamul favorizează instalarea crizelor convulsive majore.

Dacă tratamentul este instituit în primele săptămîni de la debut, se obţine vindecarea definitivă, fără sechele psihice.

Dacă tratamentul se instituie la 1—2 luni de la debut, şansele de vindecare scad la 50%. Instituirea tardivă a tratamentului, adică după vîrsta de 6 luni, reduce la minimum şansele de vindecare.

Se contraindică efectuarea vaccinărilor uzuale la aceşti copii, deoarece ele pot agrava evoluţia sau provoca recidiva.

Bibliografie

1. WEST W. J. — *Lancet*, 1841, 1, 724.
2. BERG J. M. — *Brit. Med. J.*, 1958, 2, 24.
3. KREINDLER A., APOSTOL-PRUSKAUER V. — Neurologie infantilă, Ed. Medicală, Bucureşti, 1965, 228.
4. VERGER P., LOISEAU P., MARIN CL., BATTIN J. J., GUILLARD M. J., THEODORIDES M. — *Arch. Franç. Péd.*, 1957, 8, 945.
5. CAMBIER J. — *Rev. Prat.*, 1968, 28, 4 157.
6. GRIFFITH A. H. — *Proc. Roy Soc. Med.*, 1974, 67, 372.
7. AICARDI J., CHEVRIE J. J. — *Arch. Franç. Péd.*, 1975, 32, 4, 309.
8. OLIVE-DADOSA A. — *Rev. Espan. Pediat.*, 1975, 31, 182, 267.
9. BUI-AUTHIER F., MARTAGUET B., AINCIBURRU M. P., CODOGNAT C., SANDLER B. — *Bordeaux Médical*, 1978, 11, 6, 471.

Weyers — Thier

Sindromul pe care-l descrie H. Weyers în 1952, reluat şi completat de Weyers şi J. Thier în anul 1958, reprezintă un ansamblu plurimalformativ, extrem de rar întîlnit în practica medicală, caracterizat clinic prin anomalii oculo-facio-vertebrale. Observaţii asemănătoare au mai apărut în presa medicală pînă la data descrierii complete a sindromului de către cei doi autori, sub diverse alte denumiri : *„displazia oculo-vertebrală Hargenhahn“*, *„disostoza atipică mandibulo-facială Vannas“*, *„poliatrezia congenitală“*, *„atrezii multiple congenitale“*, *„disostoza mandibulo-facială unilaterală Franceschetti“*, *„sindrom oculo-facio-vertebral“*, *„disostoză acro-facială“*, *„dismorfia acro-facială“*.

Simptomatologie.

Anomalii ale masivului facial : agenezia maxilarului inferior, uneori şi a maxilarului superior ; microstomie ; anomalii dentare (de formă şi număr) ; hemiatrofia feţei ; malformaţia sau implantarea joasă a pavilioanelor urechilor.

Anomalii în dezvoltarea globilor oculari : anoftalmie ; microoftalmie ; criptooftalmie ; colobomă ; keratită neuroparalitică.

Anomalii ale coloanei vertebrale cervicale sau/şi dorsale : agenezia corpurilor vertebrale ; vertebre de aspect cuneiform ; rareori şi spina bifida.

Anomalii costale (de formă).

Etiopatogenie. Numărul redus de cazuri studiate nu permite concluzii etiopatogenice ; nu este precizat încă dacă apariţia acestui sindrom este consecinţa unei fetopatii sau a unei anomalii ereditare, despre ale cărei modalităţi de transmitere nu se ştiu astăzi lucruri exacte.

Evoluţie şi prognostic. Anomaliile clinice nu au tendinţă evolutivă dar prin existenţa lor produc importante tulburări ale funcţiei vizuale, uneori şi ale masticaţiei şi deglutiţiei.

Tratament eficient nu există.

Bibliografie

1. WEYERS H. — *Forschr. Röntgenstr.*, 1952, 77, 562.
2. WEYERS H., THIER J. — *J. Génét. hum.*, 1958, 7, 143.
3. KLUYSKENS P., GELDOF H. — *Acta O.R.L. Belgica*, 1965, 19, 4, 37.
4. RUSSU G. — Boli şi sindroame cu nume proprii. Ed. Junimea, Iaşi, 1976, vol. II, 685.

Whitaker

Sindromul descris de Whitaker în anul 1956 asociază în mod constant hipoparatiroidia cu insuficienţa suprarenală şi cu moniliaza cutanată. Destul de rar întîlnit în practica medicală şi foarte rar descris în literatura de specialitate, sindromul se întîlneşte atît la copil cît şi la adult ; în anul 1974 se cunoşteau 57 de cazuri publicate.

Simptomatologia este dominată de cele 3 simptome majore :

Moniliază cutanată localizată dar cu tendinţă la generalizare ; apare lent şi evoluează progresiv şi rapid. Rareori localizarea ei de elecţie este periunghează.

Hipoparatiroidia se traduce clinic prin astenie, anorexie, vărsături, constipaţie, iritabilitate, cefalee şi prin apariţia semnelor latente de tetanie (semnul Chvosteck şi Weiss pozitive) sau prin convulsii tonice, clonice sau chiar ca mioclonii, la copiii în primii ani de viaţă.

Insuficienţa suprarenală instalată lent şi progresiv, la circa 3 ani de la apariţia hipoparatiroidei.

Clinic îmbracă aspectul bolii Addison tipice, manifestată prin : astenie permanentă, melanodermie, hipotensiune arterială, diaree profuză şi importante tulburări ale echilibrului hidroelectrolitic şi acidobazic.

Alte manifestări asociate inconstant :

— anomalii oculare : keratită ; cataractă (îndeosebi unilaterală) ;

— parestezii ;

— hipotrofie sau excepţional caşexie ;

— alterări dentare (erupţie întîrziată şi distrofia smalţului dentar) ;

— litiază renală.

Examenele de laborator furnizează date importante, unele dintre ele chiar indispensabile precizării hipoparatiroidiei (elementul cel mai greu de precizat şi de individualizat din cadrul sindromului). Se constată :

— hipocalcemie ; hipercalciurie importantă (în jur de 300 mg/24 de ore) ;

— hiperfosfatemie dar cu fosfataze alcaline normale ;

— testul Ellsworth-Howard pozitiv, ca element esenţial de diagnostic al hipoparatiroidiei ; la injectarea i.m. a unei doze de 400 U. Parathormon, răspunsul este caracterizat prin scăderea fosfatemiei, creşterea calcemiei şi a eliminării urinare de fosfaţi.

Electrocardiograma este normală ; doar intervalul QT este la limita superioară a normalului.

Electroencefalograma indică discrete modificări de fond, datorate unei slabe activităţi electrice cerebrale ; traseele sînt hipovoltate iar excitarea luminoasă şi prin hiperpnee nu le modifică semnificativ.

Se descriu, pe lîngă formele complete de boală, şi o serie de forme incomplete, constînd din asocierea a cîte două din elementele cardinale definitorii ale sindromului Whitaker şi anume :

— insuficienţa suprarenală cu moniliază cutanată ;

— hipoparatiroidia cronică cu moniliază unghealǎ.

Etiopatogenia nu este lămurită. Totuşi se conturează o serie de observaţii şi de ipoteze. Faptul că apariţia moniliazei cutanate precede cu mult apariţia manifestărilor endocrine, sugerează că monilia (candida) sau toxinele acesteia, printr-un mecanism autoimun, ar declanşa în organismul gazdă, iniţial autoanticorpi antiparatiroidă şi ulterior şi antisuprarenală. Din conflictul antigen-anticorp ar rezulta însemnate zone de necroză celulară, ale căror consecinţe funcţionale ar fi reprezentate de simptomatologia atît de diversă şi de modificările bioumorale pe care le prezintă bolnavul. Admiţînd teoria autoimună, se poate explica diversitatea atingerilor endocrine, dar mecanismele etiopatogenice intime rămîn încă obscure.

Caracterul ereditar al sindromului este susţinut de numeroasele cazuri familiale. Astfel, Breynaert şi colab. amintesc 37 cazuri apărute în 15 familii citate în literatura de specialitate ; din observaţiile proprii, raportează 2 cazuri familiale, atingînd al 6-lea şi al 9-lea copil, dintr-o familie de 13 copii.

Evoluţia şi prognosticul sînt nefavorabile, deoarece majoritatea bolnavilor evoluează cu timpul către insuficienţa suprarenală severă, care de altfel constituie modalitatea de sfîrşit cea mai obişnuită a acestor bolnavi.

Tratamentul este numai paleator. Moniliaza se dovedeşte destul de rezistentă la terapeutica antimicotică generală şi locală.

Hipoparatiroidia se ameliorează prin tratament substitutiv îndelungat cu 25-hidroxicolicalciferol. Convulsiile hipocalcemice cedează la administrare i.v. de calciu. În schimb, echilibrarea insuficienţei suprarenale este extrem de dificilă, chiar şi cînd aceasta nu evoluează deosebit de sever.

Bibliografie

1. BJERNULF A. — *Acta paediat. Scand.*, 1970, 59, 249.
2. BREYNAERT R., BERGESON G. — *Acta Paediat. Belgica*, 1973, 27, 3, 184.
3. GEORMĂNEANU M. — Pediatria, Ed. didactică şi pedagogică, Bucureşti, 1978, p. 472.

Wiedeman — Beckwith

În anul 1963 H. R. Wiedeman descrie un sindrom malformativ caracterizat prin asocierea constantă : gigantism + macroglosie + omfalocel ; în acelaşi an B. Beckwith publică independent, cîteva observaţii referitoare la aceleaşi anomalii clinice, descriind în plus : prezenţa visceromegaliei (renale, hepatice), hipoglicemia neonatală, manifestări de hiperinsulinism (cu hiperplazia insulelor Langerhans din pancreas). Sindromul descris de cei doi autori este cunoscut în literatura medicală sub denumirile : *„sindrom Wiedeman-Beckwith“*, *„sindromul omfalocel-macroglosie-gigantism“*, *„visceromegalie fetală hiperplastică, cu hipoglicemie neonatală“*. Din anul descrierii şi pînă în anul 1978 au fost publicate numai 70 de cazuri, dovedindu-se astfel raritatea acestui sindrom în patologia pediatrică.

Simptomatologie.

Gigantism precoce. În majoritatea cazurilor este vorba de nou-născuţi cu greutate la naştere de peste 3 500 g şi talie de peste 50 cm, a căror dezvoltare ponderostaturală este accelerată, începînd chiar din prima lună de viaţă (cu 7 pînă la 13% faţă de ritmul de creştere normal). Acest ritm accelerat de creştere poate să continue sau, prin dezvoltarea rapidă a maturării oaselor, să se atenueze.

Macroglosie. Limba, în 95% din cazuri, este mare de la naştere. Ea poate antrena tulburări respiratorii şi dificultăţi în alăptare în primele zile de viaţă iar mai tîrziu şi tulburări de fonaţie. Cu timpul macroglosia poate regresa sau, de cele mai multe ori, poate determina, din contră, mărirea cavităţii bucale.

Visceromegalie. Bolnavii prezintă hepato-spleno-cardiomegalie sau hipertrofie renală (uni- sau bilaterală). Visceromegalia interesează unul sau mai multe viscere.

Omfalocel, alteori numai hernie ombilicală voluminoasă. Anomaliile ombilicale sînt prezente în 95% din cazuri.

Tulburări neurologice : letargie ; nistagmus ; convulsii (întîlnite mai ales la nou-născuţi şi datorate hipoglicemiei).

Anomalii asociate inconstant :

— microcefalie ;

— îngroşarea lobului urechii ; crestătura lobului urechii (în 50% din cazuri) ;

— palatoschizis ;

— „naevus flammeus“ pe frunte şi gît ;

— hipertrofie de timus ;

— hemihipertrofie corporală ;

— hiatusuri diafragmatice ;

— megacolon ;

— ectopie testiculară sau hipospadias ;

— polidactilie ;

— anomalii de formă şi implantare dentară ;

— hipertrofia clitorisului.

Examenele biochimice evidenţiază, în stadiul incipient, numai tulburări în metabolismul glucidic iar după o perioadă mai mare de evoluţie şi în metabolismul lipidic. Se constată :

— hipoglicemie, prezentă inconstant şi numai la nou-născuţi ; hipoglicemia este, de cele mai multe ori, severă, inferioară valorii de 0,80 g‰, ajungînd pînă la 0,10‰ ; chiar cînd valorile sînt mai ridicate (dar sub valorile normale) curba hiperglicemiei provocate este plată ; hipoglicemia se normalizează după primele 5—6 luni de viaţă, fără tratament ; glicogenul hepatic şi muscular sînt totdeauna în limite normale ;

— hiperlipidemie şi hipercolesterolemie instalate tardiv ;

— policitemie (rareori).

Anatomie patologică. Examenul macroscopic evidenţiază macroglosie, hepato-, spleno-, pancreato-, timo- şi cardiomegalie, hipertrofie renală, precum şi existenţa herniilor diafragmatice. Histologic, leziunile esenţiale se găsesc la nivelul rinichiului, corticosuprarenalelor şi pancreasului. Examenul microscopic evidenţiază leziuni de displazie medulară renală, chisturi mici şi numeroase în glandele cortico-suprarenale şi hiperplazia insulelor Langerhans din pancreas.

Etiopatogenie. Etiologia nu este lămurită. Se presupune că tulburările legate de metabolismul glucidic şi lipidic, precum şi lipsa controlului creşterii pondero-staturale se datorează unor influenţe nocive (de cauză necunoscută încă), exercitate în viaţa intrauterină asupra diencefalului. Ceea ce nu justifică raţiunea acestei ipoteze este faptul cunoscut că tumorile diencefalului determină caşexie şi nu hipertrofie staturo-ponderală.

Hiperinsulinismul (prin hiperplazia insulelor Langerhans şi a pancreasului în totalitate) şi secreţia scăzută de glucagon pe de o parte, şi hiperactivitatea cortexului suprarenal prin exces de hormoni stimulatori (asemănător celui din sindromul adrenogenital) pe de altă parte sînt responsabile de tulburarea metabolismului glucidic, manifestate îndeosebi la nou-născut printr-o hipoglicemie severă.

Hipoglicemia persistentă şi convulsiile hipoglicemice determină apariţia tulburărilor neuropsihice.

Cercetările genetice nu au găsit modificări caracteristice şi specifice în structura cariotipului. Consanguinitatea părinţilor pare să aibă un rol important în apariţia sindromului la descendenţi. În numeroase cazuri s-a demonstrat caracterul familial al sindromului, cu posibilitatea transmiterii ereditare, după modul autosomal recesiv.

În alte cazuri s-a dovedit transmiterea autosomal dominantă, cu expresivitate variabilă şi penetranţă incompletă (ceea ce explică la unii bolnavi formele minore de boală).

Evoluţie şi prognostic. Macroglosia poate evolua determinînd jenă la deglutiţie şi la fonaţie. Hipoglicemia pare să joace un rol important în mortalitatea nou-născuţilor sau numai în apariţia secundară a unei microcefalii şi debilităţi mintale. Hipoglicemia poate să rămînă definitivă, persistînd la copilul mare şi la adult, sub forma hipoglicemiei idiopatice tardive ; în această situaţie prognosticul este rezervat.

Macroglosia retrocedează cu timpul sau limba îşi încetineşte creşterea, aşa încît crescînd numai cavitatea bucală se restabilesc proporţiile normale. Şi viscerale involuează treptat sau se opresc din creştere.

Convulsiile hipoglicemice repetate determină anoxie cerebrală şi, în consecinţă, tulburări nervoase ireversibile (întîrzierea dezvoltării psihomotorii).

În unele cazuri s-a constatat o degenerare malignă, bolnavii prezentînd neuroblastoame, carcinoame sau gonadoblastoame.

Tratament. Nu există un tratament specific.

Datorită hipoglicemiei severe a nou-născutului, este necesar să se administreze de urgenţă, imediat după naştere, soluţie glucozată în concentraţie de 10% şi chiar 20% (în cazurile severe) în perfuzie, astfel încît valorile glicemiei să depăşească 0,80 g/litru. Efectul soluţiilor glucozate este însă trecător aşa încît, la scurt timp de la întreruperea administrării, glicemia scade rapid.

Efecte durabile se obţin prin administrare de glucagon.

Administrarea de hormoni corticosteroizi și ACTH este indicată, pe de o parte pentru acțiunea de potențare a efectului glucagonului, iar pe de altă parte pentru acțiunea lor directă asupra metabolismului glucidic, combătînd hiperinsulinismul existent în acest sindrom.

În cazurile în care macroglosia este atît de importantă încît produce tulburări în respirație, deglutiție și fonație, se impune corectarea ei pe cale chirurgicală, prin rezecția cuneiformă a unei porțiuni a limbii.

În cazurile în care hernia ombilicală este foarte accentuată, se impune cura chirurgicală.

Bibliografie

1. BECKWITH B., WANC I., DONNELL N., GWINN L. — *Proc. Amer. Pediat. Society-Seattle*, 1964, 15—18 Juin.
2. ROSSIER A., LEAL LUSTOSA M. — *Ann. Pédiat.*, 1970, 5—7, 452.
3. SOTELO-AVILA S., SINGER B. — *J. Pediat.*, 1970, 46, 240.
4. WIEDEMAN H. R. — *Z. Kinderheilk.*, 1973, 115, 95.
5. BUTTITTA P., PASTA G. — *Minerva Pediat.*, 1977, 29, 12, 855.
6. THIERRY P., MENGET A., AUBERT D., GILLE P., RAFFI A. — *Pédiatrie (Lyon)*, 1977, 32, 8, 826.
7. GREENWOOD D., SOMMER A., ROSENTHAL A., CRAENEN J., NADA S. — *Amer. J. Dis. Child.*, 1977, 131, 3, 293.
8. BENE M. — *Pediatria (București)*, 1978, 28, 1, 75.
9. CZERNICHOW P., RAPPAPORT R. — *Ann. Pédiat.*, 1978, 25, 3—4, 161.

Williams — Beuren

Sindromul pe care-l descriu Williams și Beuren, denumit adeseori și *„sindrom cardio-facial cu debilitate mintală“*, reprezintă asocierea constantă a triadei simptomatice: dismorfie facială, stenoza arterei pulmonare și retard mintal.

Simptomatologie.

Dismorfia facială conferă bolnavilor un facies caracteristic, prin :

— hipertelorism și epicantus ;

— urechi mari și jos implantate ;

— retrognatism ; gură mică.

Stenoza arterei pulmonare tradusă clinic prin :

— hipertensiune arterială pulmonară produsă printr-un obstacol în calea ejecției pulmonarei ;

— cianoză, în cazul în care stenoza pulmonară este bilaterală și severă ;

— suflu sistolic în focarul de auscultație al pulmonarei, iradiat către axilă.

Întîrzierea dezvoltării psihice de intensitate variabilă, oscilînd în cele mai multe cazuri de la un deficit minor pînă la unul mediu.

Copiii pot fi școlarizați în școli normale sau în școli ajutătoare, fiind relativ ușor educabili.

Alte anomalii asociate inconstant :

— retard statural moderat prin accelerarea osificării cartilajelor de creștere ;

— anomalii cardio-vasculare : stenoză aortică supravalvulară, tetralogie Fallot ; comunicare interauriculară sau interventriculară ; stenoză pulmonară periferică (unică sau multiplă) ; hipoplazia unui segment al arterei pulmonare.

Investigații paraclinice :

Cateterismul cardiac indică creșterea presiunii arteriale în trunchiul arterei pulmonare.

Electrocardiograma evidențiază existența hipertrofiei ventriculare drepte.

Din punct de vedere *anatomo-topografic*, stenoza pulmonară poate fi de 4 tipuri :

I. Stenoză supraventriculară.

II. Stenoză a bifurcației celor două artere bronhice.

III. Stenoza sau hipoplazia localizată la artera bronhiei principale.

IV. Stenoza sau hipoplazia segmentară a arterelor colaterale ale bronhiilor.

Etiopatogenia este nelămurită.

În mod cert s-a stabilit caracterul familial al bolii (alţi membri din familia bolnavului prezintă anomalii cardiovasculare moderate, unele descoperite întîmplător la examenul necroptic).

Se admite o etiologie multifactorială (intervenţia unor factori genetici şi de mediu).

Cariotipul a fost normal în toate cazurile cercetate.

Evoluţia şi prognosticul sînt rezervate. Anomalia cardiovasculară este cea care dictează în unele cazuri evoluţia nefavorabilă prin instalarea progresivă a insuficienţei cardiace, în special în cazul unor infecţii pleuropulmonare severe supraadăugate.

Tratament. Nu există tratament etiologic.

Şcolarizarea copiilor în şcoli ajutătoare poate contribui la atenuarea întîrzierii psihice.

Intervenţia chirurgicală cardiovasculară este indicată în cazuri de stenoză strînsă dar este dificilă iar riscul intraoperator este crescut.

Bibliografie

1. HARTEL G., FRICH H., HALONEN P. I. — *Amer. Heart. J.*, 1968, 75, 540.
2. ROBERTS N., MOES C. A. — *J. Pediat.*, 1973, 82, 838.
3. VAN EGMOND H., DEFLOOR E., KUNNEN M., CARTON D. — *Acta Paediat. Belgica*, 1976, 29, 25.
4. ROSSIGNOL A. M., ROSSIGNOL B., MEANLLE F., PLASSE M., DENIS B., RAMBAUD D., BOST M. — *Pédiatrie (Lyon)*, 1977, 32, 7, 643.

Wilson — Mikity*

Sindromul descris de Wilson şi V. G. Mikity în anul 1960, cunoscut şi sub denumirile de *„sindrom de dismaturaţie pulmonară la prematuri“*, *„fibroză pulmonară interstiţială a prematurului“*, *„emfizem pulmonar bilateral al prematurului“*, *„fibroză pulmonară septală“* şi de *„displazie bronhopulmonară“*, reprezintă o pneumopatie ce apare în prima lună de viaţă, în special la prematurii sub 32 săptămîni de gestaţie şi greutatea sub 1 500 g, caracterizat prin dispnee cu tahipnee, retracţie costală şi cianoză.

Sindromul Wilson-Mikity a apărut şi la copiii născuţi la termen, care însă au prezentat la naştere aspiraţie de meconiu sau au necesitat administrare de oxigen. Se notează că mamele acestor copii au prezentat, de regulă, metroragii în timpul sarcinii.

Simptomatologie. Debutul poate fi evident de la naştere sau se situează între 1 şi 6 săptămîni de la naştere ; adesea insidios, este marcat prin tahipnee şi cianoză, care se accentuează progresiv. Rapid se instalează şi se conturează întreaga simptomatologie, constînd din :

— dispnee ; polipnee puternică, accentuată la eforturi (supt, mişcare) cu tiraj suprasternal şi substernal, supraclavicular, intercostal şi subcostal ; crize de apnee în perioadele de agravare ; adeseori, wheezing ;

---

* de conf. dr. docent V. Petrescu-Coman.

— cianoză intermitentă în cazurile uşoare sau permanentă în cazurile grave ;

— tuse chinuitoare ; în cazuri rare, dispneea şi tusea sînt atît de severe încît pot duce la fracturi costale ;

— stetacustic se percep uneori raluri fine, variabile ca intensitate şi localizare ;

— cord normal ; în perioadele de agravare pot să apară semne de insuficienţă cardiacă dreaptă ;

— febra lipseşte sau apare numai în caz de suprainfecţie pulmonară ;

— vărsături ; meteorism abdominal ;

— scaune diareice ;

— hematologice : neutrofilie ; eozinofilie marcată ;

— creşterea ponderală este încetinită, dar poate fi satisfăcătoare în formele uşoare.

Radiografia pulmonară, absolut necesară pentru diagnostic, arată o imagine caracteristică : opacităţi (infiltrate) reticulo-nodulare difuze, bilaterale şi simetrice, predominînd la vîrfuri ; zone de emfizem important şi persistent, mai ales la baze ; zonele emfizematoase pot îmbrăca uneori aspectul unor chisturi aeriene unice sau multiple ; uneori ele confluează, dînd aspectul de hipertransparenţă sau de „balonizare“ pulmonară.

Desenul interstiţial apare accentuat bilateral, sub forma unor benzi fibroase.

Uneori, examenul radiologic poate surprinde colabarea unui lob sau a unui întreg plămîn ; fiind reversibilă, poate să dispară la un examen de control după 3—4 zile de la primul.

Examenul anatomopatologic permite constatări importante dar necaracteristice : astfel macroscopic, plămînul prezintă chisturi sau zone de emfizem în parenchim, precum şi numeroase septuri fibroase. La examenul microscopic se constată îngroşarea alveolelor prin proliferarea capilarelor şi apariţia unui infiltrat cu celule mononucleare şi fibroza septurilor alveolare prin hipertrofia exogenă a interstiţiului. Fibrele elastice pulmonare sînt alterate, pierzîndu-şi în parte tocmai capacitatea lor de a reveni la normal după o distensie.

Diagnosticul diferenţial trebuie făcut cu unele pneumopatii, asemănătoare atît ca simptomatologie cît şi ca severitate a evoluţiei.

— Pneumonia interstiţială cu pneumocystis carini. Este mai frecventă la prematuri şi dismaturi şi debutează la vîrsta de 1—6 săptămîni. Apare în colectivităţi, cu aspect epidemic. Tabloul clinic este în general asemănător. Aspectul radiologic este însă diferit : infiltraţie globală a plămînilor cu treneuri opace hilifuge, în „aripi de fluture“ sau opacităţi (umbre) nodulare. În secreţia nasofaringiană se poate pune în evidenţă agentul patogen.

— Pneumonia din boala cu incluzii citomegalice. Debutează între 3 săptămîni şi 3 luni de viaţă, cu tuse rebelă, în chinte ; apoi apare dispnee progresivă cu polipnee şi tiraj epigastric. Febra lipseşte (exceptînd cazuri de suprainfecţie). Evoluţia este rapidă spre exitus (cu tablou de asfixie şi cianoză) ; uneori însă, se prelungeşte săptămîni şi luni. Trebuie gîndit la această etiologie — după ce s-a eliminat pneumopatia cu pneumocystis carini — la orice sugar cu pneumopatie subacută, netuberculoasă, a cărei cauză nu a fost precizată. Existenţa altor simptome de infecţie cu virusul bolii citomegalice (icter, hepatosplenomegalie) poate orienta diagnosticul. Radiografia pulmonară poate fi normală, poate arăta imagini reticulonodulare sau reticulare difuze, predominînd spre vîrfuri, precum și emfizem important, mai ales în regiunea retro-sternală. Aspectul granito-reticulat poate fi evocator dar nu este nici specific, nici constant.

— Pneumopatia din mucoviscidoză apare și la sugarul de vîrstă mică și este caracterizată prin evoluție prelungită. Testul de „orientare“ Webb-Geiger și dozarea electroliților în sudoare precizează etiologia.

— Proteinoza alveolară sau „proteinoza pulmonară“ (descrisă de Rosen, Castleman și Liebow, în 1958) este o pneumopatie cronică progresivă, deseori cu evoluție fatală, manifestată clinic prin dispnee, tuse și uneori hemoptizie. La examenul radiologic pulmonar apar opacități sub formă de pete fine, care pornesc din hil, în formă de fluture ; uneori opacitățile sînt confluente, simulînd un aspect de tuberculoză evolutivă. Evoluția este gravă, spre insuficiență pulmonară, cu aspect de sindrom de bloc alveolo-capilar. Paraclinic se notează : policitemie, scăderea albuminelor și creșterea alfa-1 și alfa-2-globulinelor.

— Pneumopatia descuamativă interstițială apare la nou-născut chiar din săptămîna a II-a de viață și se manifestă clinic prin tahipnee și cianoză. Boala evoluează în lunile următoare cu perioade de agravare a simptomelor de insuficiență respiratorie urmate, din luna a 8-a pînă la a 24-a, în caz de vindecare, de ameliorare progresivă, clinică și funcțională. Radiografia pulmonară arată inițial prezența unor opacități reticulo-nodulare bilaterale, simetrice, fine și difuze, care ulterior se transformă în opacități mari, reticulare, bilaterale și simetrice. Biopsia pulmonară poate arăta leziuni ale capilarelor pulmonare.

Evoluția și prognosticul sînt nefavorabile, în unele cazuri decesul survenind în cîteva săptămîni. În alte cazuri, după cîteva luni de evoluție, bolnavi sucombă prin insuficiență de cord drept. Vindecarea este posibilă în aproximativ 50% din cazuri și survine, în general, după o evoluție de cîteva luni : perioada cea mai dificilă este între 1 și 4 luni. Dacă copilul depășește vîrsta de 6 luni, șansele de supraviețuire variază între 70% și 100%. În caz de vindecare, tabloul clinic se ameliorează înaintea aspectului radiologic (se reduce către vîrsta de 6 luni și se normalizează la 1 an). O parte din foștii bolnavi dezvoltă ulterior astm bronșic.

Tratamentul rămîne pur simptomatic și constă în :

— oxigenoterapie, tonice cardiace și diuretice, pentru combaterea insuficienței cardiace ;

— ventilație asistată (la nevoie) pentru a combate insuficiența respiratorie ;

— corectarea tulburărilor acido-bazice și hidroelectrolitice prin perfuzie endovenoasă de soluții hidroelectrolitice și antiacidotice ;

— antibiotice pentru combaterea infecției supraadăugate ;

— corticoterapie pentru combaterea procesului patogenic pulmonar ; rezultatele sînt însă nesatisfăcătoare.

Alimentația în perioada acută a bolii va fi asigurată prin gavaj sau parenteral (perfuzii endovenoase).

Bibliografie

1. MARTIN CL., BEAUVIEUX J. Y., BILDSTEIN G., SANDLER B. — *Arch. Franç. Péd.*, **1967, 8, 954.**

2. HODGMANN J., MIKITY V. G. — *J. Pédiat.*, **1969, 2, 179.**

3. FARRIAUX P. J., GOSSELIN B., MAILLARD E., BERTRAND J. — *Arch. Franç. Péd.*, **1969, 3, 363.**

4. BALABAN I., POPESCU V., TĂRĂRĂSCU C., DIACONU TH., RĂDOI E. — *Viața med.*, **1970, 23, 1 093.**

5. MIKITY V. G., TABER P. — *Pediatr. Clin. Morth. Amer.*, 1973, 20, 4, 419.
6. NELSON E. W., VAUGHAN C. V., MxKAY R. J. — Textbook of pediatrics — Ed. Saunders-Company, New York, 1975, 371.
7. PHILLIP A. G. — *J. Pediat.*, 1975, 5, 44.
8. COATES L. A., BERGSTEISSON H., DESMOND K., AUTERBRIDGE W. E., CEANDRY H. P. — *J. Pediat.*, 1978, 92, 2, 247.

Wiskott — Aldrich

Descris în anul 1937 de către A. Wiskott şi apoi de R. Aldrich (1937) sindromul denumit de atunci *„sindrom Wiscott-Aldrich“* reprezintă o deficienţă imunitară a copilului şi mai ales a sugarului, caracterizată prin : hemoragii trombocitopenice + eczemă + susceptibilitate crescută la infecţii. Sindromul este cunoscut şi sub alte denumiri : *„sindrom Aldrich“, „sindrom Wiskott-Aldrich-Huntley“, „sindrom Aldrich-Steinberg-Campbell“, „imunodeficienţa cu trombocitopenie şi eczemă“.*

Simptomatologie. Debutul clinic al sindromului are loc de obicei în primele luni de viaţă şi se manifestă prin diaree cu scaune sanguinolente sau chiar printr-o adevărată hemoragie digestivă, cu apariţia scaunelor melenice. Ulterior apar :

Manifestări hemoragice. Uneori precoce, alteori tardiv. Ele sînt determinate de trombocitopenie. Cele mai frecvente sînt hemoragiile meningocerebrale, digestive (hematemeză, melenă) şi mai rar hemoragii moderate ale mucoaselor (conjunctivală, nazală).

Leziunile purpurice, caracteristice tuturor trombocitopeniilor, apar fie sub formă de peteşii foarte dese fie ca echimoze de culoare verde-brună, de mărimea unor monede (aspect de „piele de leopard“) mai ales în zonele expuse frecvent traumatismelor (craniu ; gambe ; şolduri ; torace). Cînd apar hemoragii cerebro-meningee, ele pot fi mortale dacă nu se reuşeşte să se obţină rapid coagularea sîngelui.

Manifestări alergice cutanate polimorfe, cu apariţie de regulă în primele 3 luni de viaţă sub forma de eczeme, erupţii maculo-papuloase, leziuni scuamoase, dermatite eczematoide sau seboreice ; ele se datorează probabil laptelui de vacă (apar mai frecvent la sugarii alimentaţi artificial sau mixt). Mai tîrziu, eczema apare fără o cauză evidentă, evoluează cronic şi este rebelă la tratament. Leziunile apar, de cele mai multe ori, la faţă, avînd tendinţă de generalizare. Sînt susceptibile de ameliorări şi de stabilizări dar nu dispar niciodată.

Mai rar şi numai la copiii mai mari apar artralgii după injecţii intramusculare de penicilină sau chiar de gamaglobuline.

Susceptibilitate crescută la infecţii legată de un deficit imunitar celular şi umoral.

Infecţiile pot fi cauzate de bacterii, virusuri sau fungi. O menţiune deosebită trebuie făcută asupra faptului că sînt frecvente infecţiile cu pneumocistis carini.

Bolnavii prezintă numeroase infecţii cutanate, otice, nazale, meningeale, bronhopulmonare, digestive, renale şi oculare (mai ales ulcere corneene şi blefaro-conjunctivite) şi uneori episoade transitorii artritice.

Leziunile cutanate se pot complica uneori cu o pustuloză varioliformă (vezi sindromul Kaposi-Juliusberg).

Examenele de laborator evidenţiază :

— trombocitopenie importantă ; numărul trombocitelor este constant scăzut (în jur de 120 000—100 000/mm^3), chiar din primul an de viaţă. Cu intermitenţă apar puseuri de trombocitopenie severă, numărul lor scăzînd sub 50 000/mm^3, moment cînd apar, sub o formă sau alta, manifestări hemoragice : în sîngele bolnavilor nu s-au găsit anticorpi antiplachetari ; durata de viaţă a trombocitelor marcate s-a dovedit a fi normală, ceea ce demonstrează că deficitul de producţie plachetară este responsabil de trombocitopenia existentă ;

— scăderea numărului de megacariocite în măduva hematopoietică şi tulburarea maturaţiei lor ;

— leucopenie severă, 2 000/mm^3 ;

— eozinofilie moderată dar constantă în sîngele periferic ;

— anemie hipocromă, secundară infecţiilor recidivante şi repetatelor hemoragii cutaneomucoase sau digestive, minore.

La microscopia electronică Nezelef (1971) a pus în evidenţă anomalii profunde în morfologia trombocitelor (talie mică, cu anomalii de hialomer şi de cromomer) ; cauza acestor anomalii nu este explicată încă.

Testele imunologice demonstrează că deficitul imunitar este responsabil de infecţiile repetate. În mod secundar se constată şi o tulburare progresivă a imunităţii celulare, manifestată prin :

— diminuarea numărului de limfocite circulante, în special a celor mici (limfocite „T") ;

— sărăcirea formaţiunilor timicodependente din ţesutul limfoid periferic.

Mijloacele de apărare specifică (polinucleare, macrofage, complement) sînt normale.

Deficienţele în imunitatea umorală se confirmă prin :

— diminuarea sau absenţa IgM şi creşterea IgA şi IgE în serul sanguin ;

— absenţa sau scăderea titrului izohemaglutininelor anti A şi anti B ;

— diminuarea anticorpilor circulanţi (de tip Forssman) în sînge ;

— lipsă de răspuns sau creştere nesemnificativă a titrului anticorpilor induşi prin vaccinări (BCG, antitifoparatific, antidifteric) ;

— incapacitatea de a forma anticorpi la antigeni polizaharidici (din fungi şi din unii germeni microbieni, ca de exemplu pneumococul) şi răspuns normal la antigeni proteici. Această deficienţă ar putea ţine de sistemul de recunoaştere al limfocitelor, de un deficit al macrofagelor sau de o deficienţă a funcţiilor celulare plasmatice.

Etiopatogenie. În privinţa etiologiei, lucrurile sînt nelămurite. Sindromul Wiskott-Aldrich are caracter familial şi în unele cazuri şi ereditar. Se transmite după modul recesiv, legat de sex (se îmbolnăvesc numai băieţii, fetele transmiţînd doar boala).

Deşi mama transmiţătoare pare indemnă, ea prezintă totuşi alterări discrete ale hemostazei, de tipul trombocitopeniei minore şi tendinţei la sîngerări, precum şi frecvente accidente alergice.

În unele cazuri s-a suspectat şi transmiterea autosomal dominantă, cu penetranţă şi expresivitate variabilă, cu limitarea manifestărilor clinice la sexul masculin. Sindromul se întîlneşte destul de rar în patologia pediatrică ; apare mai frecvent la nou-născut şi sugar şi mai rar la copilul mic şi preşcolar ; pînă în anul 1978 (Rigol D.) se cunoşteau 120 de cazuri publicate.

Din punct de vedere patogenic este vorba de un deficit imunologic umoral, dovedit prin diminuarea constantă a IgM, absenţa totală a izohemaglutininelor şi a anticorpilor Forssman, asociat şi cu deficit imunologic celular, dovedit prin alterarea mecanismului de răspuns la reacţiile de hipersensibilitate.

Timusul şi organele limfoide sînt normale, în faza precoce, dar pe măsură ce boala progresează se produce diminuarea numărului de limfocite din timus şi din ganglionii limfatici ; în acest moment scade şi numărul limfocitelor circulante. Din diminuarea imunităţii umorale şi celulare rezultă marea susceptibilitate la infecţii, pe care o prezintă aceşti bolnavi.

Sinteza imunoglobulinelor este normală şi corespunde unei dezvoltări normale, atît a centrilor germinativi ganglionari cît şi a plasmocitelor.

Faptul că IgM sînt scăzute şi uneori şi IgG, se datorează probabil catabolismului lor crescut.

Deficitul imunitar s-ar datora incapacităţii de a recunoaşte antigenii polizaharidici (element absolut necesar în complexul proces al răspunsului imun al unui organism). După Cooper (citat de J. Simar şi colab., 1974) sindromul Wiskott-Aldrich s-ar datora unei anomalii de tip enzimatic, a metabolismului hidraţilor de carbon, în care s-ar încadra şi incapacitatea recunoaşterii antigenităţii unor polizaharide.

Trombocitopenia s-ar datora formării anormale de trombocite sau unei tulburări în eliberarea lor în circulaţie, datorată unor vicii de structură a megacariocitelor.

Evoluţie şi prognostic. Evoluţia este gravă, letală, de obicei în primii 3 ani de viaţă ; niciodată bolnavii nu ajung la o vîrstă înaintată. Moartea poate surveni prin hemoragii meningocerebrale sau digestive, prin infecţii severe sau prin dezvoltarea unui proces malign (reticulo-endotelioză tip Letterer-Siwe sau leucoză), explicată printr-o epuizare progresivă a sistemului de apărare timo-dependent.

Tratament. Nu există un tratament etiologic. Ca tratament simptomatic se recomandă :

— Administrare de hormoni corticosteroizi (Prednison 1—1,5 mg/kilocorp/zi), timp îndelungat, pentru a combate componenta alergică a sindromului ; rezultatele clinice sînt însă nesatisfăcătoare, pentru că dacă ameliorează leziunile cutanate, în schimb fac să crească riscul infecţios prin acţiunea imunosupresoare care le caracterizează.

— Administrarea de Levamisol (Levotetramisol ; Decaris ; Levisol) pe o durată prelungită s-a dovedit utilă, în unele cazuri, obţinîndu-se ameliorări notabile.

— Administrarea de gamaglobuline standard, cu toată sărăcia lor în IgM, este totuşi utilă pentru ridicarea mijloacelor de apărare imună.

— Administrarea de antibiotice este indispensabilă ; ea permite jugularea proceselor infecţioase şi implicit prelungirea supravieţuirii.

— Transfuzie de sînge sau de masă plachetară, pentru a favoriza procesul de coagulare sau de a corecta trombocitopenia.

— Grefa de măduvă osoasă, practicată în cîteva cazuri (după anul 1968) nu şi-a dovedit eficienţa.

— S-a încercat, în unele cazuri, splenectomia ; pentru moment rezultatele păreau satisfăcătoare. În ultimul timp splenectomia este contraindicată, deoarece s-a constatat că, după o scurtă perioadă de ameliorare postoperatorie urmează totdeauna reapariţia trombocitopeniei severe ; în plus, la scurt timp după splenectomie, mulţi bolnavi prezintă septicemii de multe ori mortale.

După anul 1972 s-a introdus în terapeutică administrarea prin injectare a „factorului de transfer“ (Transfer Factor, T.F.), care este un dializat neimunogenetic din limfocitele sîngelui periferic.

Injectarea acestui factor induce imunitatea celulară şi ameliorează clinica sindromului Wiskott-Aldrich, prin reducerea numărului, ritmului şi severităţii diverselor infecţii şi prin ameliorarea sindromului hemoragic.

După 1975 s-au făcut încercări de transplant timic, primele rezultate fiind încurajatoare, dar insuficiente pentru generalizarea acestei practici terapeutice.

De dată şi mai recentă s-a preconizat şi chiar s-a realizat în cîteva cazuri, injectarea „factorului de transfer“ asociat cu Timosină, în scopul stimulării rolului imunoformator al timusului bolnavului.

Rezultatele sînt bune, dar numărul cazurilor tratate nu permite o concluzie cu valabilitate statistică.

Bibliografie

1. **WISKOTT A.** — *Mschr. Kinderheilkd.,* **1937, 68, 212.**
2. **ALDRICH R., STEINBERG A., CAMPBELL D.** — *J. Pediat.,* **1954, 13, 133.**
3. **BERGLUND G., FINNSTRÖM O., JOHANSSON G. S., MÖLLER K. L.** — *Akta Paediat. Scand.,* **1968, 57, 89.**
4. **NEZELOF C.** — *Rev. Prat.,* **1971, 22, 3 279.**
5. **SIMAR J., FOURNIER L., COFFIER J., FARRIAUX P., FONTAINE G.** — *Ann. Pédiat.,* **1974, 21, 5, 417.**
6. **NELSON W., VAUGAN V., McKAY J.— Textbook of Pediatrics, Ediţia a 12-a, Ed. Saunders-Philadelphia-London-Toronto, 1975, 490, 1 157.**
7. **KHAN H., SELLERS W., GOBLE P.** — *New Engl. J. med.,* **1975, 2, 868.**
8. **LE GALL E., CONTEL Y.** — *Ann. Pédiat.,* **1977, 24, 3, 241.**
9. **FRANCHI F., SEGNI G., STABILE A., AMMIRATI P., AINTI F.** — *Minerva Pediat.,* **1978, 30, 8, 609.**

Wissler — Fanconi*

Descris de H. Wissler în anul 1943 şi completat ulterior de G. Fanconi în anul 1946, cunoscut şi sub denumirile de *„subsepsis allergica“, „subsepsis hyperergica“, „febra alergică subacută“, „pseudo-sepsis“* şi *„febra periodică hiperergică“*, sindromul este identificat clinic prin triada simptomatică : febră + exantem + manifestări articulare. Deşi a trecut mult timp de la descriere şi pînă astăzi, sindromul este încă mult discutat din punct de vedere al etiopatogeniei şi al încadrării nesologice.

Simptomatologie.

— *Debutul* este brusc, de obicei în plină sănătate aparentă. Rareori apare după o angină sau după o infecţie a căilor respiratorii superioare.

— *Febra*, simptom de debut, are o evoluţie de obicei ciclică, este renitentă, intermitentă iar uneori anarhică. De obicei este precedată de frison şi atinge sau depăşeşte 39° ; prezintă 1—2 „croşete“ în cursul zilei, cu diferenţe mari (de 2—3°), între temperatura maximă şi minimă. Are durată variabilă, persistînd uneori luni de zile. Defervescenţa se produce rapid, în 1—2 zile şi este însoţită de transpiraţii abundente, mai ales cefalice. Durata febrei marchează durata puseului acut. Nu este influenţată de saliciloterapie sau de alte antipiretice ; cedează temporar sub influenţa corticosteroizilor suprarenali.

— *Exantemul* se prezintă ca o erupţie eritematoasă recidivantă, discretă şi fugace, nespecifică şi polimorfă (urticariană, rujeoliformă, scarlatiniformă, cu aspect de eritem Leiner sau de purpură).

---

* de conf. dr. docent V. Petrescu-Coman.

Elementele cutanate apar în puseurile febrile ; exantemul este remarcabil prin apariţia bruscă şi extinderea rapidă, ca şi prin regresiunea rapidă (în cîteva ore sau în cîteva zile). Poate recidiva timp de luni şi ani de zile. Localizarea, ca şi aspectul erupţiei, variază de la un puseu la altul, sau chiar şi în cursul aceluiaşi puseu, de la o zi la alta. Uneori, elementele cutanate se însoţesc de un uşor edem local.

— *Manifestările articulare* pot varia de la simple artralgii pînă la fluxiuni articulare ; articulaţiile sînt tumefiate, calde şi dureroase. În special sînt prinse articulaţiile mîinilor (articulaţiile interfalangiene, metacarpofalangiene, radiocarpiene), ale picioarelor (interfalangiene, metatarsofalangiene) şi ale coloanei vertebrale (în special articulaţiile posterioare) deşi pot fi afectate oricare din articulaţii. De obicei încep monoarticular, apoi cuprind două-trei articulaţii ; rareori sînt prinse foarte multe articulaţii. Artritele sînt tot atît de mobile şi de efemere ca şi exantemul. Numărul şi sediul articulaţiilor afectate variază de la un puseu la altul. Poliartrita urmează în general exantemului ; poate exista însă şi exantem care să nu fie urmat de manifestări articulare. Este caracteristică rezoluţia completă şi rapidă, fără sechele, a fluxiunilor articulare.

Inconstant, bolnavii mai pot prezenta :

— adenopatii regionale sau generalizate ;

— splenomegalie moderată ;

— dureri abdominale ;

— pericardită frustă ; miocardită ; sufluri cardiace ;

— sindrom hemoragic ; purpură, gingivoragii ;

— hematurie şi albuminurie macroscopică ;

— angine acute (abacteriene).

Examenele de laborator evidenţiază modificări caracteristice şi constante :

— hiperleucocitoză cu polinucleoză neutrofilă şi devierea la stînga a formulei, fără dispariţia eozinofilelor ; numărul leucocitelor, în timpul puseului acut, variază între 15 000 şi 70 000/mm^3 ; se consideră că valorile peste 20 000/mm^3, sînt caracteristice pentru diagnostic ; polinuclearele reprezintă 75—85% din totalul leucocitelor ;

— viteza de sedimentare a hematiilor puternic crescută, pînă la 100—120 mm/oră, în timpul puseului acut ; normalizarea ei se face destul de lent ;

— fibrinemie crescută, adesea depăşind 5 g‰ ;

— proteina C reactivă prezentă ;

— anemie normo- sau hipocromă ;

— trombocitopenie moderată, fără anticorpi antitrombocitari circulanţi prezenţi ;

— hiper alfa-2-globulinemie şi hiper-gamaglobulinemie.

Imunoelectroforeza nu oferă elemente caracteristice sau constante ; titrul ASLO are valori normale ; testele de hemaglutinare sînt negative ; hemoculturile rămîn negative; în exsudatul faringian nu se pun în evidenţă streptococi.

Testele Waaler-Rose şi Latex sînt negative.

— ECG : numai excepţional arată — ca şi examenul clinic — semne de atingere cardiacă, sub forma unei pericardite sau miocardite.

Examenul radiologic al articulaţiilor este în general negativ ; numai rareori se constată hidartroză, la articulaţiile mari.

În cazul evoluţiei îndelungate sau în caz de recidivă, se observă o tendinţă la osteoporoză generalizată.

Examenul anatomopatologic, efectuat din biopsii musculare, cutanate, sinoviale sau din diverse viscere, evidenţiază semne ce traduc existenţa unui proces inflamator banal, fără nimic particular.

Diagnosticul diferenţial se impune cu R.A.A. şi uneori cu septicemiile (dar aici hemoculturile sînt pozitive iar rezultatele terapiei cu antibiotice favorabile).

Etiopatogenie. Boala apare la ambele sexe, de obicei la copiii mici şi la preşcolari (2—7 ani). S-au publicat şi cazuri în care boala s-a manifestat din primele săptămîni de viaţă (Fontan A. şi colab., 1962). S-au descris şi cîteva cazuri familiale, la copii şi adulţi. Cu toate studiile şi cercetările făcute, etiopatogenia rămîne încă insuficient precizată. Deşi hemoculturile sînt constant negative, se consideră că sindromul este datorat unei diseminări bacteriene discrete şi intermitente (de la un focar cutanat, dentar, amigdalian, mastoidian), care condiţionează o reacţie alergică importantă şi evoluează pe un teren alergizat ; ar fi o „boală reactivă“ cu caracter net alergic (Faconi G.). Unele cazuri au apărut imediat sau în cursul oreillonului sau la scurt timp de la vaccinarea antitetanică sau antidifterică. Unii pediatri consideră acest sindrom foarte apropiat de reumatismul acut şi, mai mult, de boala Still, ca expresie a unei alergii infecţioase, probabil streptococice — expresie alergică zgomotoasă a unei infecţii minore, torpidă şi atenuată — de unde şi denumirea de „subsepsis hyperergica“ şi mai ales „allergica“ pe care Wissler, apoi Fanconi au dat-o sindromului care astăzi le poartă numele.

Frecvent se semnalează, în cadrul sindromului, cazuri care au evoluat ulterior ca o boală Still tipică. De altfel, unii autori consideră sidromul Wissler-Fanconi ca stadiul iniţial al bolii Still. Fontan A. şi alţii nu admit această eventualitate, deoarece după ei vindecarea fără sechele articulare trebuie să rămînă unul din criteriile fundamentale de diagnostic; în absenţa acestui criteriu, susţin aceşti autori, ar fi mai bine ca acele cazuri să fie încadrate ca boală Still, ştiut fiind că şi în această boală, fluxiunile articulare pot fi uneori spontan rezolutive.

Teoria „unicistă“ diferenţiază astăzi în evoluţia „artritei reumatoide“ a copilului diverse „instantanee“, aspecte care corespund tablourilor de sindrom Wissler-Fanconi, de boală Still, de artrită reumatoidă deformantă şi anchilozantă (poliartrită cronică evolutivă). Sindromul Wissler-Fanconi este considerat astfel, ca o variantă clinică a reumatismelor inflamatorii cronice ale copilului.

Evoluţie şi prognostic. Reşutele sînt frecvente după vindecări aparente. Vindecarea definitivă se lasă aşteptată mult timp — chiar ani de zile — dar ea este totdeauna sigură, cu toată severitatea şi frecvenţa puseurilor acute. Boala se vindecă de obicei fără redori sau anchiloze articulare şi fără semne clinice sau ECG de atingere cardiacă. Vindecarea fără sechele conferă autonomia sindromului. În cazuri excepţionale, evoluţia sindromului se poate complica, prin transformarea sa în boală Still sau într-o poliartrită reumatoidă.

Tratament. Repausul la pat se impune în faza acută a bolii. Ca medicaţie :

— Antibioticele — chiar în doze mari — nu influenţează evoluţia bolii ; penicilinoterapia continuă nu împiedică apariţia recidivelor.

— Saliciloterapia este ineficientă ; pare eficientă, dar se recomandă cu multă prudenţă, ca medicaţie analgetică, administrarea fenilbutazonei şi în special a indometacinei.

— Corticoterapia (prednison în doză de 1—2 şi chiar pînă la 5 mg/

kilocorp/zi) ar fi, după unii autori, eficientă în puseul acut, în timp ce după alţii nu ar avea nici o acţiune favorabilă, ba chiar ar favoriza reapariţia reşutelor la întreruperea tratamentului, uneori chiar şi în timpul corticoterapiei ; în plus, corticoterapia ar frîna creşterea şi dezvoltarea normală.

Cei mai mulţi asociază totuşi corticoterapia cu antibiotice (penicilină); această asociere ar putea influenţa favorabil evoluţia febrei. După ieşirea din puseul acut, se indică kinesi- şi balneo-fizioterapie precum şi eliminarea focarelor de infecţie (amigdaliene, dentare, urinare).

Bibliografie

1. **WISSLER H.** — *Mschr. Kinderhk.*, 1944, 94, 1.
2. **FANCONI G.** — *Helv. Paed. Acta.*, 1946, 6, 522.
3. **RUSESCU A.** şi colab. — *Med. internă*, Bucureşti, 1961, 12, 1 609.
4. **FONTAN A., VERGEL P., BATTIM J. J.** — *Arch. franç. Péd.*, 1962, 4, 425.
5. **LEIBER B., OLBRICH G.** — Die klinischen Syndrome, Band I, Ed. Urban şi Schwarzenberg München-Berlin-Viena, 1966, 769.
6. **FRANÇON F., MANSE R.** — *J. Méd. Montpellier*, 1972, 7, 8, 65.
7. **RUSSU G.** — Boli şi sindroame cu nume proprii, Ed. Junimea, Iaşi, 1976, 639.

Wohlfart — Kugelberg — Welander

Din capitolul amiotrofiilor spinale, E. Kugelberg şi L. Welander, individualizează în anul 1954, sindromul clinic, a cărui descriere este completată în anul următor de către G. Wohlfart şi care este definit ca o amiotrofie neurogenă pseudomiopatică întîlnită la copil, în special în cea de a doua copilărie. Prin caracterele clinice şi genetice, sindromul se situează între maladia Werdnig-Hoffmann şi amiotrofia spinală progresivă (poliomielita anterioară cronică). Sindromul este cunoscut şi sub alte denumiri : *„amiotrofia spinală progresivă pseudomiopatică“*, *„amiotrofia spinală progresivă juvenilă pseudomiopatică“*, *„amiotrofia neurogenă familială pseudomiopatică a celei de a doua copilării“*.

Simptomatologie. Primele semne clinice apar în general în cea de a doua copilărie. Vîrstele extreme la care s-a constatat boala au fost de 6 luni şi 41 de ani. Atunci cînd apare la vîrsta de sugar, devine evident clinic în momentul în care copilul începe sau ar trebui să înceapă să meargă ; uneori însă primele semne de boală se constată chiar mai devreme, cînd bolnavii au reflexele osteotendinoase şi cutanate abdominale diminuate sau chiar abolite, sînt leneşi la mişcări, iar musculatura este atrofiată şi acoperită de un strat adipos gros.

În forma sa de manifestare clinică obişnuită (la copilul mare) bolnavii prezintă :

— amiotrofii simetrice distribuite variabil, predominînd la extremităţile distale, cu maximum de intensitate la musculatura centurei scapulare ; în teritoriile atrofiate se constată un deficit motor important : forţa musculară este scăzută, membrele fiind hipotone ; sensibilitatea rămîne normală ; nu există tulburări sfincteriene ;

— fasciculaţii şi fibrilaţii evidente sau marcate de ţesutul adipos care acoperă masele musculare (în aceste cazuri se detectează numai prin electromiografie) ; de obicei ele preced instalării amiotrofiilor ; fasciculaţiile apar fie spontan fie ca răspuns la administrarea de neostigmină (testul Welander) ;

— abolirea şi diminuarea precoce a reflexelor osteotendinoase, dar cu reflexele idiomusculare mult timp conservate.

În cele mai multe cazuri, musculatura respiratorie şi cervicală sînt respectate ; totuşi în unele cazuri se constată uşoare tulburări de ventilaţie pulmonară din cauza uşoarei atrofii a musculaturii respiratorii, favorizîndu-se prin aceasta şi suprainfecţiile respiratorii. Alteori se semnalează tulburări de fonaţie sau/şi de deglutiţie, prin afectarea musculaturii respectivelor funcţii.

După mai mulţi ani de evoluţie clinică, se instalează şi o uşoară atrofie a musculaturii extremităţilor distale.

Inconstant se pot asocia :

— hipertrofia moleţilor ;

— oftalmoplegie externă progresivă ;

— apariţia de tremurături, atît la cap cît şi la membrele superioare ;

— debilitate mintală sau oligofrenie ;

— sindactilie.

Toate testele biochimice şi enzimatice sînt negative.

Electromiografia indică un proces difuz de „denervare periferică“, caracteristic bolii.

Traseele EMG arată :

— modificări de potenţial al unităţilor motorii, cu creşterea duratei şi amplitudinii lor ;

— sărăcirea traseelor, în contracţia maximă ;

— prezenţa potenţialului de fibrilaţie în repaus ;

— creşterea potenţialului polifazic ;

— intensificarea fenomenelor de sincronizare ;

— traseul de contracţie voluntară are densitate redusă.

Măsurarea vitezei de conducţie indică valori normale în majoritatea cazurilor.

Anatomia patologică. Biopsia musculară permite constatarea caracterului de strictă localizare a leziunilor musculare (atrofia de tip insular), cu topografie fasciculară. Într-un stadiu tardiv, muşchii capătă un aspect pseudomiopatic, fibrele lor prezentînd necroză, fagocitoza fibrelor şi proliferarea ţesutului conjunctiv. Fibrele musculare capătă un aspect cvasicaracteristic, luînd forma de „ţintă“ iar altele, o formă angulară.

Acestor aspecte distructive (necrotice) li se asociază, concomitent, şi unele aspecte de regenerare, datorate reinervării colaterale a celulelor denervate.

În sistemul nervos se constată leziuni supraspinale şi în special reducerea populaţiei neuronale în nucleii motori bulbo-pontini.

Sînt totuşi cazuri, în care examenul histopatologic nu este caracteristic ; în aceste cazuri valoarea cea mai mare pentru diagnostic o are electromiografia.

Etiopatogenie. Sindromul Wohlfart-Kugelberg-Welander, afecţiune condiţionată genetic, face parte din capitolul amiotrofiilor spinale ; este o neurodistrofie familială, caracterizată prin atingerea musculară precoce, proximală şi simetrică. Cazurile de boală apar fie sporadic (în 40% din cazuri) fie cu caracter familial (în 60% din cazuri) ; se transmite după modul autosomal recesiv, în cele mai multe cazuri şi autosomal dominant, cu penetranţă adesea incompletă, în cazuri mai rare. Multe din cazurile cu simptomatologie unilaterală sînt posibile fenocopii, induse probabil de poliomielită.

Evoluția este lentă și progresivă, ducînd după vîrsta de 15—30 de ani, la imobilizarea bolnavilor la pat.

Tratamentul este inoperant.

Se va manifesta grijă pentru combaterea infecțiilor intercurente (în special respiratorii) și pentru un regim de viață fără eforturi fizice și traume psihice.

Recuperarea electrofizioterapică se recomandă pentru combaterea hipotoniei musculare și pentru preîntîmpinarea atrofiilor musculare.

Bibliografie

1. KUGELBERG E., WELANDER L. — *Acta neurol. psychiat. Scand.*, 1954, 24, 42.
2. MENDELL J. R., EMGL W. K., DRRER E. C. — *Nature,* 1972, 3, 239.
3. GILLOT F., DE BERRANGER P., DECODERT G., BODIC F. — *Ann. Pédiat.*, 1973, 20, 10, 737.
4. STAAL A., WENT N., BUSCH F. M. — *J. Neurol. Sci.*, 1975, 25, 57.
5. RADU H. — Patologia unității motorii, Ed. medicală, Buc., 1978, 148, 154 ; 162 ; 460.

Wolff — Parkinson — White

Primele manifestări clinice și anomalii electrocardiografice ale sindromului au fost observate de către Wilson (1915), Bain și Hamilton (1926) dar descrierea completă aparține lui L. Wolff împreună cu M. Parkinson și P. White, din anul 1930. Sindromul cunoscut de atunci sub denumirea de *„sindrom Wolff-Parkinson-White (W.P.W.)“*, reprezintă o anomalie electrocardiografică a copilului și adultului tînăr, cu sau fără cardiopatie (congenitală sau cîștigată), în cele mai multe cazuri fiind însoțită și de accese de tahicardie paroxistică supraventriculară.

Deși în cele mai multe publicații sindromul poartă numele autorilor, apare însă și sub numeroase sinonimii : *„Sindrom Kent“*, *„sindromul de preexcitație“*, *„sindromul antesistolic“*, *„sindromul preexcitației ventriculare“*, *„sindromul conducerii accelerate“*, *„sindromul fasciculului Paladino-Kent“* și *„tulburări neurovegetative cu tahicardie paroxistică supraventriculară“*.

Frecvența apariției sindromului este crescută la copilul mare și adult. Totuși, în ultimii ani, cazurile diagnosticate la sugari și chiar la nou-născuți devin din ce în ce mai numeroase.

Simptomatologie. Sindromul nu are o simptomatologie caracteristică ; se consideră că majoritatea tahicardiilor paroxistice la copil și adolescent (circa 70%) au la bază existența sindromului W.P.W.

La sugar debutul este todeauna brusc și se manifestă ca un acces de tahicardie paroxistică, capabilă să ducă relativ rapid, la instalarea insuficienței cardiace.

La copilul mai mare, debutul este tot brusc dar mai puțin dramatic.

Indiferent de vîrstă copilul prezintă :

— tahicardie (frecvența cardiacă depășește 200/min) ; accesul de tahicardie apare și dispare brusc și este însoțit uneori de jenă precordială și de tendință la lipotimii ;

— palpitații la efort sau în repaus;

— paloare ; transpirații reci ;

— cianoză periorală și a extremităților (rareori) ;

— tensiunea arterială coborîtă (maxima în jurul a 60—70 mmHg iar minima imperceptibilă) ;

— dispnee ;

— febră ;

— vărsături ; diaree ; meteorism abdominal ;

— stare de agitaţie.

Cu cît copilul este mai mic şi cu cît frecvenţa acceselor paroxistice de tahicardie sînt mai frecvente, cu atît mai uşor se instalează insuficienţa cardiacă cu hepatomegalie (ficat de stază) şi cord mare. Nu este de neglijat faptul că uneori, sindromul W.P.W. poate masca semnele unui infarct miocardic acut, dar această eventualitate este excepţională la copil.

Modificări electrocardiografice. De obicei, apariţia tahicardiei paroxistice şi cercetarea electrocardiografică a acesteia duce, de cele mai multe ori, la depistarea sindromului W.P.W.

ECG permite punerea unui diagnostic precis, cu indicarea ritmului şi tipului tahicardiei paroxistice :

— frecvenţa cardiacă depăşeşte adesea 200—220/min (ajunge în unele cazuri la valori extreme — 360/min) ; oprirea bruscă a tahicardiei dovedeşte natura paroxistică a anomaliei ;

— scurtarea intervalului P—R sub 0,10 secunde ;

— lărgirea complexelor QRS (de obicei peste 0,8 secunde la sugar şi peste 0,10—0,12 secunde la copilul mare), în special prin creşterea ramurii sale ascendente ;

— apariţia undei delta cu o durată de 0,04—0,05 secunde, la începutul contracţiei ventriculare ; apare datorită activării precoce pe căi anormale a unei anumite părţi din miocardul ventricular (unda delta este de fapt o deformare a segmentului ascendent al undei R) ;

— frecvenţa ventriculară este disociată de cea auriculară (care este mai puţin rapidă) ; apar, din această cauză, unde cu ritm normal sau uşor accelerate, alături de complexe ventriculare rapide, anarhice.

Se pot întîlni însă variate ritmuri ectopice la acelaşi bolnav, în momente diferite sau uneori în cursul aceleiaşi crize ; tahicardie paroxistică nodală şi atrială sau mai rar fibrilaţie atrială şi flutter atrial paroxistic. Foarte rar constată şi alte aritmii : extrasistole atriale sau ventriculare ; tulburări de conducere.

O variantă a sindromului W.P.W. este cunoscută sub denumirea de *„sindrom Rosenbaum“* sau *„sindrom W.P.W. II“*, în care unda delta este pozitivă în derivaţiile precordiale stîngi şi negativă în cele drepte. Studiul vecto-cardiografic în aceste cazuri arată că vectorii principali sînt deviaţi în sus şi lateral, spre stînga.

La nou-născut şi sugar ECG prezintă o serie de particularităţi ;

— intervalul P—R este scurtat sub 0,1 secunde (interpretarea trebuie făcută însă în funcţie de frecvenţa cardiacă) ;

— durata complexului QRS depăşeşte 0,08—0,09 secunde (valoarea normală la nou-născut este de 0,04—0,05 secunde) ;

— prezenţa undei delta, cu o durată de 0,03—0,04 secunde, la începutul contracţiei ventriculare.

Etiopatogenie. După diverşi autori, incidenţa sindromului W.P.W. variază la adult de la 0,15% la 0,6% iar la copil de la 0,04% la 0,08% (raportat la toată populaţia de vîrstă respectivă) sau între 0,27% şi 0,86% (raportat la copiii cu cardiopatii congenitale). În sfîrşit, se apreciază că există la 5% din copiii cu tahicardie paroxistică. Sindromul W.P.W. la copil reprezintă 1/4 din totalul cazurilor studiate.

În 2/3 din cazuri, sindromul se asociază cu alte tulburări de ritm, cel mai frecvent fiind cu : tahicardia paroxistică ; extrasistole auriculare, nodale sau ventriculare ; rareori se asociază cu flutterul sau cu fibrilaţia auriculară. Atît la copil cît şi la adult se constată o predominanţă netă a sindromului (63—68%) la sexul masculin.

Circumstanţele patologice în cadrul cărora apare la copil sindromul W.P.W. sînt numeroase :

— În unele cardiopatii congenitale : atrezie tricuspidiană ; ventricul unic ; transpoziţia marilor vase ; trilogia sau tetralogia Fallot ; complexul Eisenmenger ; comunicare interauriculară sau interventriculară ; coarctaţia aortei ; stenoza aortică.

— În unele cardiomiopatii : distrofia musculară progresivă cu miopatie cardiacă ; maladii miocardice primitive ; cardiomegalia familiară ; glicogenoza cardiacă ; fibroelastoza subendocardică.

— În maladiile reumatice. Factorul etiologic principal la copilul mare şi adultul tînăr este infecţia reumatică. Reumatismul poliarticular acut este însoţit adesea de sindrom W.P.W., fie în timpul atacului acut (în primele zile de boală) fie tardiv, cînd s-a constituit o leziune valvulară.

— În unele maladii infecţioase : infecţii respiratorii severe ; difterie ; scarlatină ; rujeolă.

— În unele afecţiuni neuropsihice: siringomielie ; stări de instabilitate neuropsihică ; tulburarea tonusului vegetativ.

— Uneori apare la bolnavi în timpul tratamentului cu strofantină ; alteori apare la unii bolnavi supuşi cateterismului cardiac.

În numeroase cazuri sindromul W.P.W. apare chiar din primele zile de viaţă, dovedind că anomalia, în aceste cazuri, este congenitală. În unele observaţii s-a dovedit caracterul ereditar şi familial al sindromului (existînd la unii membri din familie sindromul W.P.W. iar la alţii tahicardie paroxistică supraventriculară). După unii autori, transmiterea ereditară s-ar realiza după modul autosomal dominant, cu expresie variabilă.

Interpretarea patogenică a sindromului este încă dificilă. Totuşi, s-a conchis asupra faptului că sindromul W.P.W. se datorează unei activităţi ventriculare anticipate şi anormale, explicată prin două mecanisme :

1. Distanţa parcursă de unda de excitaţie este foarte scurtă, datorită fie faptului că scurtcircuitează unele căi de conducere fie existenţei unui fascicul aberant, mult mai scurt decît calea normală.

2. Viteza temporară de conducere ventriculară prin fasciculul Paladino-Kent este foarte mare ; aceasta ar traduce existenţa unor tulburări funcţionale (influenţa paradoxală a nervului vag) sau de ordin biochimic (legate probabil de echipamentul enzimatic), constituţionale sau dobîndite, datorită unor variaţii ale mediului intern.

Evoluţie şi prognostic. În cazul formelor congenitale, evoluţia şi prognosticul sînt bune, permiţînd o activitate fizică şi intelectuală normală.

În alte cazuri, existenţa unor anomalii cardiovasculare congenitale sau dobîndite, poate întuneca prognosticul. Asocierea tahicardiei paroxistice, flutterului sau fibrilaţiei atriale poate declanşa, mai ales la sugari, insuficienţa cardiacă severă, de multe ori ireductibilă sau moarte subită prin fibrilaţie ventriculară, în 1% pînă la 26% din cazuri. La copilul care a depăşit vîrsta de 3—4 ani prognosticul este bun ; el poate duce o viaţă normală dar se impune grijă deosebită pentru eventuala apariţie a noilor puseuri de tahicardie paroxistică, frecvenţa recidivelor constituind o modalitate evolutivă binecunoscută.

Dacă la un sugar s-a înregistrat electrocardiografic vreodată un aspect de sindrom W.P.W., chiar dacă este sănătos clinic, se presupune că ulterior va prezenta tahicardie paroxistică.

Tratament. Formele pure de sindrom W.P.W., fără tahicardie paroxistică, indiferent de vîrsta la care sînt diagnosticate, nu necesită tratament.

Cînd sindromul apare în cadrul primei infecţii reumatice se instituie tratamentul antireumatic clasic.

În cazul asocierii cu tahicardie paroxistică, aşa cum se întîmplă în cele mai multe cazuri, tratamentul se îndreaptă spre tulburarea de ritm existentă. Medicaţia se adresează atît căilor normale de transmitere a influxului nervos intracardiac (prin adminstrare de digitalină) cît şi căilor patologice (prin chinidină şi procainamidă). Dintre aritmii, accesele de tahicardie paroxistică supraventriculară beneficiază de asocierea digitalină + procaină iar flutterul şi aritmiile complete, de asocierea digitalină + chinidină.

Digitalizarea constituie, după părerea unanimă a pediatrilor, metoda terapeutică cea mai eficace şi se realizează la copil prin administrarea de Lanatozid C (Cedilamid, Izolanid) în doză de 0,04 mg/kilocorp/zi, i.v. sau i.m., în 1—2 prize, pînă la dispariţia aritmiei; se continuă apoi cîteva zile cu doze de 0,02 mg/kilocorp/zi. Dacă prin administrare de Lanatozid nu se reuşeşte jugularea crizei de tahicardie paroxistică, se asociază sulfat de chinidină, în doză de 2 mg/kilocorp/zi, oral, repartizată în 4 prize, la 6 ore. Ajmalina (un alcaloid din Rauwolfia serpentina), în doze de 30 mg/zi la copilul mic şi 50—100 mg/zi la copilul mare, administrată intravenos, face să dispară rapid sindromul W.P.W., acţionînd prin diminuarea excitabilităţii miocardului.

Procainamida (Pronestyl) în doză de 10—15 mg/kilocorp/zi, oral, în 4 sau 6 prize sau în doze de 25 mg i.v. odată, putîndu-se repeta de 2—3 ori în 24 de ore, la copilul mic şi şcolar. Dintre medicamentele betablocante, cel mai activ pare Inderalul, în doză de 10—20 mg oral sau 0,3—0,5 ml/zi i.v. la copilul mic şi 20—40 mg oral sau 0,5—1 mg i.v. la copilul mare. Administrarea se face cu multă prudenţă, deoarece poate produce o serie de accidente (tulburarea vederii; hipotensiune; purpură) mai ales la copiii cu cardiopatii severe. Excepţional a fost încercat şi la sugari dar rezultatele au fost nesatisfăcătoare iar riscul de accidente relativ crescut.

În cazul asocierii sindromului cu flutter sau cu fibrilaţie atrială, care nu cedează la terapia medicamentoasă, se poate recurge chiar la defibrilarea electrică externă (cardioversia electrică), pînă la obţinerea unui ritm sinusal acceptabil; se întrerupe apoi această procedură terapeutică şi se administrează chinidină sau procainamidă, în dozele susmenţionate.

În criză de tahicardie paroxistică, comprimarea globilor oculari sau a carotidei nu este recomandată la sugar şi la copilul mic, din cauză că nu se poate doza intensitatea presiunii eficiente; în schimb, la copilul mare se dovedeşte de multe ori utilă.

În cazurile foarte grave, rezistente la tratamentul medical, se recurge şi la tratament chirurgical, constînd în:

— secţionarea fasciculului de conducere atrioventricular accesoriu, suprimîndu-se în acest mod cauza apariţiei sindromului de preexcitaţie;

— secţionarea fasciculului Hiss (deci a căii normale de transmitere a impulsului), păstrînd însă calea accesorie de conducere atrioventriculară, în cazurile în care nu se poate repera topografic traiectul fasciculului accesoriu;

— secţionarea tuturor căilor de conducere atrioventriculare (normale şi accesorii) iar după obţinerea unui bloc atrioventricular complet, implantarea unui „pacemaker“ care va regla ritmul contracţiilor cardiace la valori acceptabile pentru organism.

Profilactic, se instituie supravegherea medicală a tuturor copiilor la care s-a descoperit electrocardiografic prezenţa sindromului W.P.W., pentru a surprinde şi preîntîmpina accesele de tahicardie paroxistică sau alt tip de aritmie.

Bibliografie

1. WOLFF L., PARKINSON J., WHITE F. D. P. — *Amer. Heart. J.*, 1930, 5, 685.
2. LAHAM J. — Actualités électrocardiographiques. Le syndrome Wolff-Parkinson-White, Ed. S. A. Maloine, Paris, 1969.
3. CHIGNON J., DISTEL R., STÉPHAN H., LECLERCQ H. — *Presse Méd.*, 1969, 21, 801.
4. BELU C., RUSSE EL., DIRINA N. — Pediatria (Bucureşti), 1970, 5, p. 449.
5. LAHAM J. — *Méd. Infant.*, 1970, 4, 301.
6. FICA V. — Aritmiile, Ed. Medicală, Bucureşti, 1970, 175.
7. DAMGARD-ANDERSON E., JACOBSEN R., SANDO E., VIDEBAEK J., WENNEVOLD A. — *Acta paediat. Scand.*, 1973, 62, 4, 341.
8. BARDAN V. — *Med. internă (Buc.)*, 1973, 25, 12, 1 435.
9. BORTOLAN-PIRONA G., COLO G., DE LUCA G., BENZO M., GASTALDI A. — *Minerva Pediat.*, 1975, 27, 19, 1 113.
10. GILETTE P. C., GALLAGHER J. J., SEALY W. — *J. Pediat.*, 1977, 90, 427.
11. GILETTE P. C., DE BOW F., McNAMARA G. D. — *J. Pediat.*, 1978, 93, 2, 257.

Wolf — Hirschhorn

Sindromul descris de V. Wolf şi K. Hirschhorn în anul 1965, se caracterizează prin asocierea constantă a nanismului cu deficit mintal şi dismorfii ale feţei, ce sînt datorate deleţiei braţului scurt al cromozomului perechii a 4-a. Sindromul este cunoscut şi sub denumirea de *„monosomia 4 p-“*.

Simptomatologie.

Nanismul cu debut intrauterin constituie primul semn de boală, evident la naştere. Nou-născuţii prezintă greutate mică (sub 2 700 g) şi statură sub 48 cm. Nanismul se menţine şi în perioada de sugar.

Dismorfia feţei, conferită de numeroase anomalii :

— microcefalie ; frunte proeminentă ;

— fisură labială, palatină, excepţional ambele ;

— gură mică, jos implantată ; comisuri bucale orientate în jos ;

— micrognatism ;

— nas cîrn sau incovoiat, „de pasăre“ ;

— oculare : hipertelorism ; epicantus ; colobomă iriană bilaterală ; ptoză palpebrală ;

— auriculare : fistule preauriculare uni- sau bilaterale ; lob auricular mic ; pavilon fără relief variat (aplatizat) ; urechi jos implantate.

Întîrziere psihică, de la un deficit moderat pînă la arieraţie mintală adevărată. Deseori întîrzierea psihică este însoţită de comiţialitate, cu debut din primele zile de viaţă sau mai rar, din primul an. Convulsiile sînt de obicei tonicoclonice dar s-au descris şi cazuri cu „spasme în flexie“.

Anomalii asociate inconstant :

— cardiace : comunicare interatrială sau interventriculară cu şunt dreapta-stînga ;

— urogenitale : hipospadias ; criptorhidie uni- sau bilaterală ; anomalii de conformaţie vulvară ; hipoplazic renală unilaterală (sau hiperplazie controlaterală) ;

— degete fuziforme (în special la mînă) ;

— fistule sacrate ;

— hernii inghinale ;

— anomalii ale dermatoglifelor, discrete și necaracteristice ; exces de arcuri și vîrtejuri digitale ; hipoplazia crestelor dermice și număr redus de creste digitale inferioare (sub 100).

Etiopatogenie. Etiologia nu este cunoscută. În ceea ce privește patogenia bolii, se știe astăzi că este vorba de o anomalie genetică, datorată existenței unui acrocentric mare, provenit din deleția parțială a brațului scurt al unui cromozom din perechea a 4-a (vizibilă la examenul autoradiografic cromozomal).

Anomalia genetică produce un defect de fuzionare a liniei mediane și de dezvoltare a masivului craniofacial precum și al altor organe și sisteme.

Sindromul se aseamănă în mare măsură cu monosomia 5 p- (sindromul „mieunatului de pisică") și cu sindromul „Patau-Smith" (vezi aceste sindroame) dar anomaliile cromozomale le diferențiază între ele.

Evoluția este nefavorabilă, supraviețuirea fiind scurtă ; de obicei copiii mor în primul sau mai rar în cel de-al 2-lea an de viață.

Tratamentul este inoperant.

Bibliografie

1. WOLF V., PORSCH R., BAITSCH H., SCHRÖTER R., REINWEIN H. — *Human. Genetik.*, 1965, 1, 392.

2. CENTERWALL W., RHOMPSON W., ALLEN I., FOBES C. — *Amer. J. Dis. Child.*, 1975, 129, 366.

3. BATTIN J., CHANNAROND J., GÉNAUDEAU J., RUFFIE M. — *Arch. Franç. Péd.*, 1977, 34, 9, 876.

Wolfram

În anul 1938 Wolfram descrie un sindrom caracterizat prin asocierea constantă dintre diabet zaharat, diabet insipid, tulburări de vedere, hipoacuzie (sau surditate) și tulburări de micțiune.

Simptomatologie. Afecțiunea interesează copilul mare și mai ales adultul tînăr, la care se constată :

— diabet zaharat juvenil insulinodependent ;

— diabet insipid de intensitate medie ;

— anomalii oculare nediabetice (lipsind retinopatia diabetică), caracterizate prin prezența atrofiei optice, uni- sau bilaterale, opacități cristaliniene, cu diminuarea minoră sau severă a acuității vizuale ;

— surditate sau hipoacuzie bilaterală, de tip percepție ;

— tulburări de micțiune, datorate dereglării inervației sfincterului vezical, printr-o afectare de origine centrală. Deseori bolnavul prezintă glob vezical, uneori enorm, prin extensia exagerată a vezicii urinare.

Etiopatogenia nu este precizată. Nu se cunoaște determinismul bolii dar se admite existența unui factor familial. În explicarea perturbării funcționale micționale din cadrul sindromului, este incriminată o tulburare nervoasă centrală a coordonării actului micțional, cu efecte directe asupra sfincterului vezical.

Tratamentul constă, pe de o parte, în corectarea diabetului zaharat și a celui insipid iar pe da alta în combaterea tulburării sfincteriene, prin administrare de anestezice, în infiltrații parasfincteriene pentru obținerea unei relaxări sfincteriene și, în consecință, a unui ritm micțional cvasinormal.

Bibliografie

1. ANDERSEN J., BRADLEY W. — *Diabetes,* 1976, 12, 1 100.
2. CREMERS C., WIJDEVELD P., PINCKERS A. — *Acta Paed. Scand.* 1977, supp. 264, 3.
3. COLIN G., BRISSOT R., ALLAS T., BOUFFANT G., LOUVIGNE Y., ALLAIN H. — *Nouv. Presse. Méd.* 1978, 7, 35, 3 146.

Zellweger

În anul 1964 H. Zellweger face prima descriere a unui nou sindrom polimalformativ, caracterizat prin asocierea constantă a unei dismorfii faciale, cu întîrzierea dezvoltării psihice şi cu numeroase anomalii ale unor viscere. În anul 1969 descrierea sindromului este completată cu noi date de către M. J. Opitz şi colab.; sindromul este cunoscut atît sub denumirea de *„sindrom Zellweger“*, *„sindrom Zellweger-Opitz“* cît şi de *„sindrom cerebro-hepatorenal“*.

Simptomatologie.

Dismorfia feţei, realizînd un facies asemănător celui din sindromul Down (vezi acest sindrom):

— microcefalie;

— frunte lată;

— păr friabil, blond;

— fante palpebrale oblice; epicantus; conjunctivită permanentă;

— nas mic;

— gura mică, întredeschisă, cu salivaţie abundentă;

— urechi mici, malformate şi jos implantate.

Întîrzierea dezvoltării psiho-motorii. Întîrzierea psihică este variabilă dar în cele mai multe cazuri este de intensitate medie (Q.I. în jur de 50).

Bolnavii prezintă constant hipotonie musculară generalizată, împiedicîndu-le mersul, staţionarea şi manualitatea (în ceea ce întreprind).

Deseori bolnavii, de la vîrsta de 2—3 luni, prezintă convulsii tonico-clonice generalizate; cu timpul se instalează o adevărată comiţialitate.

Anomalii viscerale:

— cerebrale (decelabile numai anatomopatologic);

— cardiace: comunicări interatriale sau interventriculare; persistenţă de canal arterial;

— pulmonare: atelectazie; hemosideroză;

— hepatice: hepatomegalie importantă; disgenezie biliară;

— renale: rinichi polichistic; rinichi mare, unilateral.

Anomalii asociate inconstant:

— fontanele mari şi întîrzierea osificării lor;

— calcificări epifizare; întîrzierea creşterii staturale;

— glaucom; cataractă.

Investigaţiile paraclinice furnizează date importante în sprijinul diagnosticului.

Electromiograma şi conductibilitatea nervoasă sînt normale, dovedind că hipotonia generalizată existentă este de origine centrală.

Examenele biochimice sînt numai uneori pozitive:

— hipersideremie;

— hiperaminoacidurie;

— hipercalcemie;

— albuminurie;

— hematurie;

— anemie moderată.

Examenul anatomopatologic confirmă, în cele mai multe cazuri, anomaliile viscerelor descrise în cadrul sindromului.

În creier se constată microgirie, displazie olivară şi hipoplazia sau agenezia corpului calos; excepţional s-au constatat şi alterări ale neuronilor centrali.

Ficatul, totdeauna mărit de volum, prezintă la microscopie leziuni de fibroză sau de ciroză, precum şi leziuni de disgenezie biliară.

Rinichiul poate fi hipertrofiat în multe cazuri, iar pe secţiune prezintă aspect polichistic, în special în corticala sa ; examenul microscopic constată displazia corticalei şi afectarea minimă a medularei.

Etiopatogenia este nelămurită, deşi cei mai mulţi autori admit că boala se datorează unei tulburări embrionare a migrării neuronale, ceea ce ar explica hipotonia musculară generalizată, întîrzierea psihomotorie şi anomaliile cerebrale constatate la examenul necroptic.

Altă ipoteză încearcă să explice patogeneza sindromului prin existenţa unei tulburări în metabolismul lizinei şi, în consecinţă, acumularea în exces în celule a unui produs de degradare a acesteia, acidul pipecolic.

După altă ipoteză, cauza apariţiei sindromului ar constitui-o o tulburare de metabolism a fierului, cu hipersideremie şi acumularea sa excesivă în ficat (ceea ce ar explica hepatomegalia) şi chiar în creier, determinînd retardul psihic ; dar din cît s-a constatat pînă în prezent, tulburarea metabolismului şi acumularea fierului in exces în ficat şi eventual şi în creier, ar fi o tulburare secundară şi nu primitivă.

În fine, o altă ipoteză admite că natura bolii ar fi determinată de prezenţa unei tulburări la nivelul mitocondriilor.

Sindromul Zellweger se întîlneşte cu o frecvenţă de 1/10 000 naşteri. Are caracter familial şi ereditar ; se transmite după modul autosomal recesiv. În cazurile cercetate nu s-au constatat anomalii cromozomale.

Evoluţia este totdeauna nefavorabilă, sfîrşitul letal survenind de regulă în primele 5—6 luni de viaţă.

Tratamentul este inoperant.

S-a încercat utilizarea de chelatori, de tipul Desferal (Desferioxamina B) pentru a scoate şi elimina fierul din depozite, dar rezultatele nu au fost satisfăcătoare.

Bibliografie

1. BOWEN P., LEE C. N. S., ZELLWEGER H., LINDENBERG L. — *Jhons. Hôpt. Med. J.*, 1964, 114, 402.
2. KOHN R., MUNDEL G. — *Helvet. Paediat. Acta.*, 1969, 24, 352.
3. VINCENS A., GUILLAT C. J., GATIN G., RODIER J., GRAVELEAU D. — *Ann. Pédiat.*, 1973, 6—7, 553.
4. DANKS M. D., TIPPETT P., ADAMS C., CAMPBELLE P. — *J. Pediat.*, 1975, 86, 382.
5. CAMERA G., CENTA A., CANEPA M.— *Minerva Pediat.*, 1977, 29, 40, 2 473.

Zînsser — Cole — Engman

Descris iniţial în anul 1910 de către F. Zinsser şi completat apoi în anul 1926 de către M. Engman şi N. H. Cole, sindromul reprezintă asocierea diskeratozei cutanate şi mucoase, cu anemie şi nanism. Numeroase denumiri desemnează aceleaşi anomalii clinice : *„sindrom Zinsser-Fanconi“*, *„sindrom Zinsser“*, *„sindrom Cole-Rauschkolb-Toomey“*, *„sindrom Engman“*, *„sindrom Cole“*, *„diskeratoză congenitală“*, *diskeratoză congenitală tip Zinsser-Cole-Engman“*, *„pigmentaţia parvoreticulară cu leucoplazie şi distrofia unghiilor, Jansen“* şi *„boala Darier“*.

Simptomatologie.

Anomalii cutanate şi ale mucoaselor :

— hiperkeratoză diseminată simetric pe tot corpul dar mai ales pe frunte, tîmple, nas, pleoape, pe pavilioanele urechilor, gît, piept, umeri, axile, regiunea intermamară şi plicile inghinale ;

— pigmentaţie reticulară diseminată ;

— leucokeratoza mucoasei cavităţii bucale şi mai ales a limbii şi gingiilor ;

— atrofie şi hiperhidroză palmoplantară ;

— hipotrichoza genelor ;

— distrofii ale unghiilor ;

— fisuri anale şi uretrale ;

— disfagie.

Nanism însoţit adesea de manifestări clinice de hipogenitalism (organe genitale extern slab dezvoltate ; hipotrichoză pubiană ; axilară ; hipospadias).

Anemie manifestată adesea prin semne clinice minore (paloare ; cefalee ; astenie).

Anemia este însoţită de neutropenie şi uneori de erupţie purpurică, prin trombocitopenie.

Anomalii asociate inconstant :

— hernii (ombilicale ; ale liniei albe) ;

— displazii dentare (oligodonţie ; microdonţie ; numeroase carii dentare).

Examenul anatomopatologic pune în evidenţă o erupţie papulo-crustoasă brun-cenuşie, cu localizare interfoliculară ; elementele pot conflua în placarde mari, cu aspect verucos şi neregulat.

Etiopatogenie. Etiologia este necunoscută. După multe păreri, ar fi vorba de o displazie embrionară a celulelor epidermice bazale ; după altele, ar fi o hipo- sau o avitaminoză A cronică. Anomaliile, deşi sînt congenitale, devin evidente abia la copilul de vîrstă şcolară şi la adultul tînăr, la care tabloul clinic este complet. Numai într-un singur caz (la doi fraţi gemeni) s-a dovedit caracterul familial al acestei genodermatoze.

Evoluţia este totdeauna cronică, progresivă, fiind posibile ameliorări pasagere.

Tratament. Nu există un tratament specific eficient. În scop paleativ se recomandă administrare de vitamină A pe cale orală, aplicare locală de unguente cu acid salicilic sau rezorcină, roentgenterapie superficială.

Bibliografie

1. ZINSSER F. — *Ikonograph. Dermat.*, 1910, 219.
2. LEIBER B., OLBRICH G. — Die klinischen Syndrome, vol. I, Ed. Urban şi Schwarzenberg, Munchen-Berlin-Viena, 1966, 777.
3. DEGOS R. şi colab. — *Presse Méd.*, 1969, 17, 645.
4. REICH H. — *Klin. Monat. Augenkeilk.*, 1972, 161, 3, 288.
5. RUSSU G. — Boli şi sindroame cu nume proprii, Ed. Junimea, Iaşi, 1976, vol. II, 658.

Zollinger — Ellison

Sindromul pe care-l descriu în anul 1955 R. Zollinger şi E. Ellison este caracterizat *clinic* prin asocierea constantă a unui ulcer gastroduodenal atipic, însoţit de hipersecreţie acidă gastrică şi *anatomopatologic*, prin prezenţa uneia sau a mai multor tumori pancreatice. Sindromul, rar întîlnit în practică, apare mai ales la adulţi ; totuşi, pînă în anul 1977 se semnalau 20 de cazuri la copii.

Simptomatologie.

Ulcerul gastroduodenal constituie semnul clinic de debut al bolii. El are o serie de particularităţi prin care se deosebeşte de ulcerul din boala ulceroasă comună şi anume :

— durerile sînt violente şi recurente ; nu au periodicitate şi nu sînt legate strict de mese ;

— există o mare perioadă de latenţă între primele simptome clinice şi momentul diagnosticului (variind între 10 zile şi 5 ani) ;

— este rebel la medicaţia antiulceroasă obişnuită ;

— sînt unice sau deseori multiple (destul de frecvent se constată concomitent 2 sau 3 ulcere) ;

Locul de elecţie al ulcerului este în ordine descrescîndă : duodenul, jejunul şi stomacul.

Hipersecreţia acidă gastrică este considerabilă şi însoţeşte sau precede ulcerul gastric sau duodenal.

Tumori pancreatice unice sau multiple, benigne sau maligne, localizate în zona neinsulinogenă a glandei, avînd ca singură manifestare clinică diareea cu steatoaree.

În unele cazuri se constată o atingere pluriglandulară, interesînd pe lîngă pancreas şi tiroida, paratiroidele, suprarenalele sau hipofiza.

Examenul radiologic este cel care sesizează existenţa ulcerelor tractului digestiv. De cele mai multe ori ulcerul apare festonat ; pliurile mucoasei gastrice sînt îngroşate, traducînd o mucoasă hipersecretantă şi hiperchinetică.

Arteriografia evidenţiază, în cele mai multe cazuri, formaţiuni tumorale mici sau multiple în pancreas.

Examenele de laborator permit stabilirea cu certitudine a diagnosticului :

— dozarea radioimunologică a gastrinei „à jeun“ evidenţiază creşterea ei, ajungînd la valori mari dar variabile de la caz la caz (între 300 şi 300 000 pg/ml) ; repetarea dozărilor de mai multe ori în cursul unei zile dovedeşte o secreţie anarhică a gastrinei, fapt evocator pentru sindromul Zollinger-Ellison ;

— aciditate gastrică mult crescută (chiar în comparaţie cu aceea din boala ulceroasă).

Examenul anatomopatologic al tractului digestiv duce la constatarea unor tumori unice sau multiple, de mărimi diferite (în cele mai multe cazuri, de mărimea unor nuci mici) localizate în zonele neinsulinogene din regiunile corpului şi cozii pancreasului. În unele cazuri, asemenea tumori, considerate ca metastaze, se întîlnesc şi în ficat, mezenter sau în ganglionii limfatici.

Microscopic se constată leziuni proliferative în insulele Langerhans (fiind interesate celulele alfa 1 şi 2 şi delta dar, niciodată celulele beta), dovedind că leziunea tumorală este un gastrinom (şi nu un insulinom).

Leziunile proliferative sînt dezvoltate fie sub forma unor cordoane fie a unor trabecule ; rareori celulele hiperplaziate sînt diseminate într-o masă polimorfă. Celulele insulelor Langerhans sînt mari, rotunde sau cubice, cu citoplasmă clară, uşor acidofilă şi cu nucleu central.

Etiopatogenie. Cauza apariţiei sindromului şi a întregii sale simptomatologii se datorează unei tumori pancreatice care determină în mod secundar (prin intermediul unei presupuse substanţe „gastrin-like“, identică cu gastrina fiziologică secretată de regiunea antrului stomacului) hipersecreţie de gastrină. În 60% din cazuri, sindromul Zollinger-Ellison se datorează existenţei unei tumori maligne pancreatice.

Patogeneza bolii este nelămurită încă. După unele păreri este vorba de o poliadenomatoză, datorată unei tulburări hipotalamice ce provoacă, prin stimulare vagală, hiperaciditate gastrică. În timp ce secreţia gastrică antrală este inhibată prin acelaşi mecanism, centrii extragastrici de influenţare a secreţiei de gastrină devin foarte activi (aşa cum este cazul celor din pancreas). Gastrina în exces produce hiperaciditate gastrică permanentă şi, în consecinţă, creează condiţii posibile pentru apariţia ulcerelor gastroduodenale. După alţi autori însă, lucrurile ar evolua altfel. Tumorile pancreatice sau extrapancreatice ar stimula secreţia fiziologică de gastrină şi, prin acelaşi mecanism ca în teoria precedentă, ar determina apariţia ulcerelor. În mod secundar însă, hipersecreţia gastrică ar furniza apariţia steatoreei, atît prin diminuarea solubilităţii miceliilor — favorizînd apariţia malabsorbţiei grăsimilor — cît şi prin inhibarea sau chiar inactivarea lipazei pancreatice, prin conţinutul acid şi bogat în pepsină din mediul duodenal. Sindromul Zollinger-Ellison nu are origine genetică, dar se constată că incidenţa sa este mai crescută la sexul masculin. Este posibilă transmiterea ereditară a bolii, după modul autosomal dominant ; s-au descris şi cazuri familiale.

Evoluţia şi prognosticul sînt, în general, nefavorabile şi sînt dictate de natura tumorii pancreatice, de posibilităţile tratamentului chirurgical şi de momentul aplicării sale. Prezenţa metastazelor însă întunecă prognosticul. Dacă tratamentul chirurgical a permis exereza tumorii unice, supravieţuirea este posibilă pînă la 10 ani : în caz de apariţie a metastazelor ganglionare sau hepatice, chiar după tratament chirurgical, supravieţuirea nu depăşeşte 5 ani. În rare cazuri se produce o regresiune spontană a maselor tumorale existente şi în consecinţă şi ameliorarea clinică. Deşi rare la copil, dar posibile, sînt complicaţiile ulcerelor gastrointestinale ; cînd survin sînt deosebit de grave şi constituie urgenţe chirurgicale : hemoragii digestive înalte sau joase (hematemeze sau melene), perforaţie gastrică.

Tratament

Medical. Este cunoscut faptul că ulcerul gastroduodenal din cadrul sindromului, este rezistent la terapeutica antiulceroasă obişnuită.

De curînd, în terapeutica bolii s-a introdus cu mult succes, tratamentul cu inhibitori ai receptorilor histaminici, de tipul Cimetidină sau Methiamidă.

Indicaţiile acestei terapeutici sînt fie cazurile incipiente fie cazurile în care, din diferite motive, nu se poate interveni chirurgical.

Cimetidina se administrează oral, în doză de 1—2 g (în 3 prize pe zi), pînă la reducerea secreţiei gastrice sub 50%.

Dacă se asociază administrarea Cimetidinei pe cale i.v. cu Pirenzepin i.m., secreţia gastrică poate chiar să dispară în cîteva zile, creînd în acest fel condiţii optime pentru intervenţia chirurgicală. Se evită în acest mod şi necesitatea aspiraţiei continue a lichidului gastric, în timpul actului operator.

Inconvenientul administrării Cimetidinei este determinat pe de o parte de efectul ei tranzitor iar pe de alta, de faptul că determină o inhibiţie electivă a secreţiei acide gastrice, fără a avea vreun efect asupra secreţiei de pepsină, de bilă sau de suc pancreatic.

Chirurgical. Tratamentul chirurgical poate opri evoluţia bolii sau poate prelungi considerabil perioada de supravieţuire la cei mai mulţi bolnavi. Şansele de reuşită sînt considerabil crescute cînd tumora a fost identificată și operată precoce, înainte de apariția ulcerului peptic sau a altor complicații ale bolii. Extirparea tumorii se face în funcție de localizarea ei (sau lor), prin gastrectomie parțială (dar duce rapid la recidive), gastrectomie totală, duodeno-pancreatectomie (de cap, de corp sau de coadă de pancreas).

Gastrectomia totală este mai indicată la copil decît la adult, deoarece adaptarea organismului în absența stomacului este ușoară, permițînd un trai rațional în tot restul vieții.

După gastrectomie, titrul gastrinei și aciditatea gastrică scad și ajung la valori normale, la unii bolnavi destul de rapid, la alții după 2—3 ani de la intervenție.

Bibliografie

1. ZOLLINGER R., ELLISON E. — *Ann. Surg.*, 1955, 142, 709.
2. FRIESEN S., SCHIMKE R., PEARSE A. — *Ann. Surg.*, 1972, 176, 370.
3. BONFILS S., MIGNON M., DANNE O., MARIA J. — *Nouv. Presse Méd.*, 1977, 6, 38, 3 544.
4. HAUSAMEN TH., FRITSCH W. P. — *Dtsch. Med. Wschr.*, 1977, 102, 1 709.
5. SARRAZIN R., DYON F., BOST M., ROSIGNOL A. M., ROCHAIL M., FOUNET J., FAURE H. — *Ann. Pediat.*, 1977, 24, 12, 863.
6. VITAUX J., PAOLAGGI A. J. — *Nouv. Presse Méd.*, 1978, 7, 21, 1 856.

Sindromul acro-osteolitic*

Sindromul este cunoscut și sub denumirea de *„acropatie ulcerantă neurogenă"* sau *„acroosteoliză familială progresivă"*.

Simptomatologie. Boala se manifestă de obicei în cel de al doilea an de viață ; uneori poate apărea și în primul an de viață sau alteori mult mai tîrziu.

Acropatia ulcerantă neurogenă spontană se caracterizează clinic prin prezența de ulcerații recidivante la nivelul degetelor mîinilor și picioarelor și osteoliză progresivă a oaselor degetelor respective. Concomitent există și tulburări de sensibilitate cutanată și anomalii ale reflexelor.

Etiopatogenie. Afecțiunea pare să fie rară, fiind mai frecventă la băieți decît la fete (raport 3/1).

Sindromul are caracter ereditar și familial ; modul de transmitere pare să fie recesiv autosomal.

Etiologia nu este precizată.

În patogenia sindromului s-a incriminat hipovitaminoza B_{12}. L.C.R. conține, în unele cazuri publicate, vitamină B_{12} în cantitate mai redusă față de valorile normale.

În literatură se discută și ipoteza unei legături etiopatogenice cu mucopolizaharidozele.

Diagnostic diferențial. Multe cazuri au fost interpretate și greșit tratate ca osteomielită sau ca tuberculoză osoasă.

Afecțiunea trebuie deosebită de acroosteoliza simptomatică, ce poate să apară secundar în numeroase afecțiuni : boli ereditare ale măduvei spinării ; sclerodermie ; endarterită obliterantă ; colagenoze.

Evoluție și prognostic. Boala evoluează uneori spre regresiune spontană iar alteori cu apariția de noi recidive ; frecvent evoluția gravă duce la necesitatea de amputații ale extremităților digitale.

---

* de conf. dr. docent V. Petrescu-Coman.

Tratament

Etiologia nefiind precizată, nu există o terapie cauzală. Terapia cu vitamină B_{12} în doze mari a dat rezultate bune în unele cazuri.

Bibliografie

KOZLOWSKI K., HANICKA M., GARAPICH M. — *Monat. Kinderheilk.*, 1971, 5, 169.

Sindromul aglosie-adactilie*

Sindromul a fost descris în anul 1818, cînd Jussieu a publicat o observaţie „privind modul în care o fetiţă lipsită de limbă îşi exercită funcţiile care depind de acest organ". În vîrstă de 15 ani, fetiţa, care mai prezenta şi anomalii ale membrelor, vorbea perfect, simţul gustului era păstrat dar mesteca alimentele cu dificultate. În lipsa limbii, împingea alimentele cu degetele între dinţi, iar pentru a înghiţi lichidele îşi răsturna capul spre spate. De atunci şi pînă în 1978 s-au descris 24 de astfel de cazuri.

Sindromul, cunoscut azi sub denumirea de *„aglosie-adactilie"*, se manifestă prin malformaţii caracteristice ale feţei şi ale extremităţilor membrelor.

Simptomatologie.

Anomalii faciale (facies dismorfic), caracterizate prin hipoplazia maxilarului inferior, foarte accentuată, încît conferă din profil aspectul de „cap de pasăre". Uneori deschiderea gurii este limitată de o sinartoză temporo-mandibulară.

Aglosia este rareori totală; de obicei persistă un rudiment de limbă la nivelul inserţiei normale a genioglosului, cu mobilitate foarte redusă.

Anomaliile dentare sînt constante, în special incisivii fiind absenţi sau deformaţi. Se mai notează uneori: despicătura labială superioară sau inferioară; despicătură palatină.

Adactilia constituie al doilea element caracteristic al sindromului. Uneori există peromelie sau ectomelie. Adactilia poate fi parţială sau totală, simplă sau însoţită şi de clinodactilie. Alteori amputaţia interesează un segment din membru. Malformaţiile sînt de obicei simetrice.

Vorbirea este îngreuiată. Pronunţarea vocalelor este posibilă, chiar perfectă; consoanele care necesită un contact al limbii şi dinţilor sînt pronunţate cu greutate.

Alimentaţia pune probleme dificile. Posibilă la sugar, dar cu greutate, alăptarea reuşeşte mai bine prin utilizarea unei tetine lungi şi moi sau prin gavaj; este uşurată cînd se trece la alimentaţia cu linguriţa.

Alte malformaţii asociate inconstant: excepţional s-au observat malformaţii toracice.

Intelectul este normal, ceea ce dă posibilitatea adaptării funcţionale corecte, cu sau fără aparate ortopedice.

Etiopatogenie. Sindromul este extrem de rar întîlnit în patologia umană.

Patogeneza rămîne obscură. Deşi se suspectează, în nici una din observaţiile publicate nu s-a putut aprecia rolul determinant al unor factori recunoscuţi teratogeni (iradiaţii roentgen, infecţii, sulfamide, Thalidomida).

Ar putea fi vorba de un sindrom plurimalformativ, datorat unei eredităţi plurifactoriale.

Cariotipul a fost normal în cazurile studiate.

---

* de conf. dr. doc. V. Petrescu-Coman.

Ancheta familială nu a fost concludentă. Totuşi se exprimă posibilitatea considerării sindromului ca o boală ereditară, datorată probabil unei gene recesive cu penetranţă slabă şi cu expresivitate variabilă.

În această concepţie, s-ar putea discuta apropierea de *sindromul Hanhart,* manifestat prin anchiloglosie cu adactilie (sindrom în care limba, sau bontul existent, sînt legate de maxilarul superior printr-o punte fibroasă — bridă — mai mult sau mai puţin dezvoltată).

În 1971 s-a descris de către R. Bernard şi colab. o variantă a sindromului, în care pe lîngă aglosie şi adactilie se asociază fuziunea limbii cu gingia inferioară pe de o parte, bolta palatină şi gingia, pe de altă parte.

S-a citat de asemenea un caz de aglosie-adactilie în care exista o adevărată sudură între cele două maxilare. Intervenţia chirurgicală a permis ulterior alimentaţia şi fonaţia satisfăcătoare.

Tratamentul este numai chirurgical şi permite corectarea unora dintre anomaliile care împiedică mult viaţa şi activitatea bolnavului.

Sfatul genetic este greu de acordat, deoarece numărul redus de cazuri studiate complet (şi genetic) nu permite nici să se susţină, dar nici să se infirme natura sa ereditară.

Bibliografie

1. PETTERSON G. — *Acta Chir. Scand.*, 1961, vol. 122, 93.
2. GRISLAIN J., MAINARD R., DE BERRANGER P., BRELET G., CADUDAL L. J., BILLET J. — *Péd. (Lyon)*, 1971, 4, 353.
3. BERNARD R., GIRAUD F., LACHARD J., GARCIN M., GOLA R., ROUX J., THUREAU E. — *Péd. (Lyon)*, 1971, 8, 877.
4. COUSIN J., DEVIENNE-GADENNE M., PAULI A., FOURNIER A. — *Pédiatrie (Lyon)*, 1978, 33, 3, 314.

Sindromul alcaloza congenitală cu diaree

În 1965, M. Gamble-Jr. descrie sub denumirea de *„alcaloză congenitală"*, un sindrom caracterizat clinic prin vărsături şi scaune diareice şi biochimic prin alcaloză metabolică.

Simptomatologie. Boala se manifestă la sugari în primele zile de viaţă, de obicei la prematuri, prin apariţia spontană şi brutală, fără o cauză bine definită, a vărsăturilor, la început alimentare apoi bilioase sau chiar în „zaţ de cafea" ; nu cedează la tratamentul dietetic şi medicamentos şi au tendinţa de a deveni permanente, împiedicînd complet hidratarea orală.

La foarte scurt timp (cîteva ore) apar şi scaune diareice, la început spumoase, apoi lichide ; sînt numeroase şi fără miros caracteristic.

Atît vărsăturile cît şi diareea duc în scurt timp la apariţia semnelor de deshidratare.

Examenele de laborator sînt cele care stabilesc diagnosticul, deoarece simptomatologia clinică este neconcludentă şi cu nimic evocatoare pentru acest sindrom. Se constată :

— alcaloză metabolică cu hipoosmolaritate ;

— urini puternic alcaline ;

— diminuarea clorului urinar ;

— creşterea conţinutului de cloruri în scaune.

Etiopatogenia nu este precizată. Se suspectează deficit gastric metabolic dar nu s-a precizat locul intervenţiei şi nici substratul biologic pe care acţionează noxa patogenă.

Evoluţia fără tratament, este rapid mortală, prin tulburări grave hidroelectrolitice şi acido-bazice.

Tratamentul are numai rol paleativ,

Adminstrarea în perfuzii a unor soluţii molare de clorură de sodiu şi de potasiu pot ameliora starea clinică, pentru ca apoi să se treacă la administrarea orală a clorurii de potasiu şi a soluţiei de clorură de sodiu.

Bibliografie

LASKE G. şi colab. — *Kinderärzte. Praxis*, 1978, 46, 2, 76.

Sindromul artrogripozei*

„Sindromul artrogripozei“ cunoscut şi sub denumirile de *„artrodiskinezie congenitală“*, *„miodistrofia deformantă congenitală“*, *„redori articulare congenitale“*, *„amiodistrofia fetală deformantă“*, *„mezenchimopatie disgenetică“* sau *„artrogripoză multiplă congenitală“*, descris în anul 1841 de către Otto şi completat ulterior cu noi date, în 1923, de către Stern, este caracterizat prin asocierea constantă : dismorfie cranio-facială şi a extremităţilor + amiotrofie + manifestări articulare + manifestări cutanate.

Sindromul preocupă pe pediatri, ortopedişti şi geneticieni şi pentru problemele de încadrarea nozologică, dar mai ales pentru posibilităţile terapeutice pe care le ridică unele cazuri.

Simptomatologie. Manifestările clinice sînt constatabile de la naştere ; excepţional se manifestă în primele 6 luni de viaţă. Copilul are o alură rigidă, de „Pinocchio“, prin blocări articulare, amiotrofii şi modificări de troficitate a tegumentelor.

Manifestările articulare sînt prezente totdeauna şi merg de la redori pînă la anchiloze — rareori totale — a diferitelor articulaţii, mari sau mici, cu fixarea segmentelor în flexie, mai rar în extensie ; copilul prezintă „atitudine fetală“. Redorile articulare apar în 50% din cazuri la toate membrele, în 43% la membrele inferioare şi în 70% la cele superioare. Articulaţiile nu sînt dureroase ; uneori sînt posibile mişcări dar de mică amplitudine. Foarte frecvent se asociază şi luxaţia coxo-femurală şi picior strîmb congenital ; rareori se asociază luxaţii sau chiar fracturi ale diverselor segmente osoase. În mod excepţional, se pot prinde, în procesul de anchiloză, articulaţiile mici (temporo-mandibulare sau cele intervertebrale).

Manifestările cutanate se suprapun ca localizare articulaţiilor afectate. Pot să existe trei feluri de manifestări, asociate sau nu :

1. o „infiltraţie“ cutanată (fără substrat histologic precis) care dă tegumentelor un aspect şi consistenţă „de carton“ ;

2. zone de atrofie dermică, desemnînd un fel de adîncituri (fosete) în jurul articulaţiilor afectate ;

3. „palmuri“ unice sau multiple axiale sau digitale, de obicei discrete sau atipice : pterigium colii ; alteori apar numai bride, care jenează mişcările articulaţiilor coatelor sau şoldurilor ; rareori se asociază cutis

---

*) de conf. dr. docent V. Petrescu-Coman.

laxa, piele uscată, cu aspect „de solzi“ sau sclerodermie.

Dermatoglifele nu prezintă modificări caracteristice.

Manifestările musculare sînt constante, sub formă de amiotrofii (greu de apreciat uneori din cauza infiltrației cutanate), localizate asimetric, de obicei în jurul articulațiilor gripotice ; numai în mod excepțional pot să intereseze musculatura gîtului.

Deseori bolnavii prezintă pe lîngă atrofii musculare și paralizii (ale membrelor, toracelui, feței), retracții musculare (scolioze sau malpoziții ale unor extremități) și hiperplazia țesutului gras subcutanat, care poate masca de multe ori atrofia musculară.

Manifestări dismorfice :

— dismorfia feței : frunte îngustă; bose frontale proeminente ; hidro- sau microcefalie ; hipertelorism, nas lărgit, voluminos ; față infiltrată ; fisură labială sau/și palatină ; anomalii de formă și de poziție ale urechilor ; hipomimie ; nevus flammeus la față ;

— dismorfii scheletale : sin-, poli- sau comptodactilie, agenezia unor vertebre lombare ; spina bifida ; deformări ale pelvisului ; sindrom Klippel-Feill (vezi acest sindrom) ;

Manifestări clinice asociate inconstant :

— strabism ; ptoză palpebrală bilaterală ;

— paralizie facială periferică ;

— diminuarea sau abolirea reflexelor osteo-tendinoase ;

— agenezii musculare diverse ;

— hipospadias, criptorhidie ;

— epilepsie.

Testele psihomotorii arată numai aparent o întîrziere pentru că, în fond, copiii sînt vioi și chiar inteligenți, așa încît este posibilă obținerea colaborării copilului la reeducarea funcțională precoce.

Toate investigațiile de laborator și E.M.G. sînt normale sau au modificări necaracteristice, deci fără valoare diagnostică.

Examenul radiologic evidențiază uneori, chiar de la naștere, agenezia tibiei, a rotulei sau a unor falange. Cu timpul oasele devin gracile, fusiforme, cu proces generalizat de osteoporoză. Sînt evidente atitudinile vicioase ale extremităților, subluxații sau luxații și deformări epi- sau/și diafizare, cu localizare diversă.

Examenul anatomopatologic arată că fibrele musculare sînt mici, atrofice, cu numeroși nuclei picnotici, precum și proliferare accentuată a colagenului.

În S.N.C. se constată : o depopulare neuronală a coarnelor anterioare ale măduvei spinării, în timp ce neuronii existenți prezintă leziuni de vacuolizare, cromatoliză și atrofia corpului celular, precum și o proliferare microglială și mai ales astroglială. Uneori se constată și procese de demielinizare a tractului corticospinal.

Etiopatogenia sindromului artrogripozic este mult discutată. S-au emis mai multe ipoteze după care sindromul artrogripozei ar fi : *1)* o embriopatie ; *2)* o fetopatie (pare puțin probabil) ; *3)* boală familială ; *4)* aberații cromozomiale (alterări ale cromosomilor autosomali) ; totuși cariotipul a fost normal în cazurile cercetate.

Din ce în ce mai acceptată devine ipoteza unei embriopatii în care factorul patogen, fie el un virus (citomegalic, poliomielitic, herpetic), traumatismul obstetrical, carențe alimentare sau o intoxicație maternă intervenită într-un stadiu precoce de dezvoltare a fătului — de obicei în primele 20 de săptămîni — duce la o tulburare severă a ecto- și mezodermului. În numeroase cazuri s-a demonstrat caracterul familial al anomaliei, sugerînd ipoteza existenței unei gene mutante pleiotrope cu expresivitate variabilă și penetranță mare, transmisă după modul autozomal dominant. Expresivitatea incompletă ar determina apariția unor forme fruste și un mare polimorfism fenotipic.

Din punct de vedere patogenic, sindromul artrogripozei este o boală musculară, leziunile articulare fiind secundare și destul de tardive. Este o boală cu două mecanisme intricate:

— unul primitiv muscular (fie că este vorba de o leziune inițială a materialului contractil fie un defect metabolic primar, cu sinteză exagerată de țesut colagen, în detrimentul fibrelor contractile) ;

— altul secundar, degenerativ, care duce la apariția amiotrofiilor.

Din punct de vedere neurologic se consideră că sindromul ar fi consecința unor leziuni medulare (multiple) nespecifice, care ating celulele motorii din coarnele anterioare iar uneori și fasciculele piramidale.

Evoluția și prognosticul depind de severitatea anomaliilor, de momentul intervenției chirurgicale, de posibilitățile de corectare a lor, precum și de precocitatea tratamentului chirurgical.

Tratament. Se impune un tratament ortopedic cît mai precoce, urmat de reeducarea funcțională și recuperarea motorie de lungă durată. Tratamentul chirurgical va fi rezervat unor cazuri severe :

— în primul an de viață se fac corectări articulare urmate de aplicarea de aparate gipsate corectoare sau atele aplicate numai în cursul nopții ;

— la vîrste mai mari se fac intervenții osteo-articulare și musculotendinoase de corecție și mobilizare segmentară, care să permită mersul și prehensiunea ;

— reintervenții ortopedice în caz de recidive.

După toate intervențiile chirurgicale, se aplică un tratament îndelungat kineto-fizioterapic de recuperare și reeducare funcțională.

Bibliografie

1. SALVIOLI G. — *Minerva Medica*, 1962, 53, 1 463.
2. TURPIN R. și colab. — *Ann. Péd.*, 1962, 1, 1—20.
3. ANKERHOLD J. — *Münch. Med. Wschr.*, 1970, 112, 3.
4. MEDREA O., GORUN N., NAILESCU P. — *Chirurgia*, 1975, 24, 5, 339.
5. BIDONE G., LEONE F., RIA N., LOIODICE G. — *Minerva Pediat.*, 1977, 29, 28, 1 739.
6. RADU H. — Patologia unității motorii, Ed. medicală, Buc., 1978, 428.

Sindromul canalului carpian

Prima descriere, din 1836, aparține lui Gensoul, care-l definește ca pe o compresiune a nervului median în defileul osteoligamentar care constituie canalul carpian. În anul 1911 Hunt R. reia descrierea acestui sindrom, pe care-l denumește *„atrofia neurogenă de tip tenarian și hipotenarian“*. Ulterior alți cercetători (Foix și Pierre Marie 1913, Brainwright și Wilkinson 1947) completează descrierea sindromului și publică alte cazuri (la adulți).

În 1955 Bailey raportează primele forme acute ale sindromului instalate în mod secundar unei infecții a mîinii, iar în 1958 Partin Gh. și Masse P. comunică primele cazuri diagnosticate la copii.

Simptomatologie. Recunoașterea sindromului la copii, în forma sa cronică, clasic descrisă, este deosebit de importantă, putînd să se evite unele greșeli de diagnostic și terapeutică.

Sindromul se caracterizează prin *crize dureroase nocturne la nivelul pumnului,* uneori violente, sculînd copilul din somn. La examenul clinic mîna este înroșită, umedă, dar nu este dureroasă nici la palpare nici la mișcări pasive. Este caracteristic faptul că durerile sînt diminuate cînd copilul lasă să-i atîrne mîna în afară, pe marginea patului.

Cu vremea, durerile intermitente nocturne pot să devină și diurne.

Crizele pot uneori să cedeze spontan sau să repete la intervale variabile ; sînt imprevizibile și fără vreo cauză aparentă.

Sistematizînd simptomatologia neurologică a sindromului, se constată :

— tulburări senzitive în teritoriul de distribuire a nervului median, manifestate prin : hipoestezie ; parestezii ; dureri violente cu iradiere spre braț și umăr ; hipersudorația palmei ;

— tulburări motorii, ce apar de obicei mai tîrziu și afectează flexorii mîinii ; după cîțiva ani de evoluție apare amiotrofia eminenței tenare și imposibilitatea realizării funcției de opoziție a policelui ; se constată de asemenea și asocierea unei diskeratoze ungheale.

Forma acută a „sindromului canalului carpian“ este mult mai rară, reprezentînd circa 2% din totalul cazurilor descrise și se datorează fie unor traumatisme fie unor infecții ale mîinii.

În traumatismele forte, cu fracturi ale extremității inferioare a radiusului, simptomele bolii apar rapid (după cîteva ore) și se manifestă prin parestezii, dureri și destul de rapid se instalează și paralizii senzitivo-motorii complete în teritoriul nervului median.

Examenele paraclinice electrice pot evidenția o modificare a excitabilității fibrelor senzitive ale nervului median, în sensul diminuării reobazei și a cronaxiei.

Electromiograma explorează musculatura susceptibilă de a fi afectată de compresiunea nervului median în canalul carpian și decelează o sărăcie a traseelor la contracția voluntară și uneori și semne de denervare parțială.

Testul la Ninhidrină, preconizat de Moberg E., explorează fibrele simpatice ale nervului median, responsabile de transpirația abundentă palmară și digitală, obținîndu-se prin aceasta și o hartă a zonelor de anestezie instalată.

Examenele radiologice pot ajuta la lămurirea cauzei declanșatoare a sindromului evidențiind luxația, fractura oaselor carpului, osteonecroza osului semilunar, pseudartroza osului scofoid, artroza articulației pumnului etc.

Pentru diagnosticul pozitiv este deosebit de util a se căuta „semnul Tinel“, care constă în apariția durerii și iradierea ei în mînă, prin percuția ușoară a nervului median la nivelul pumnului.

Kremer a descris un alt „test diagnostic“ : un garou aplicat la nivelul cotului determină, după 30—60 de secunde, o durere intensă (asemenea aceleia pe care o acuză bolnavii în crizele nocturne spontane) care cuprinde eminența tenară și iradiază în antebraț, respectînd marginea cubitală a mîinii.

Diagnosticul diferențial trebuie făcut cu :

— *reumatismul articular acut,* ușor de eliminat, avînd în vedere fixitatea durerilor, chiar în cazurile cînd ele sînt bilaterale ; diferă însă de reumatism și prin absența febrei şi a anginei premergătoare iar V.S.H., leucograma, ASLO şi fibrinemia sînt normale ;

— *artrita reumatoidă cronică, poliartrita cronică evolutivă,* ca şi *boala Still* sînt de asemenea relativ uşor de eliminat prin absenţa elementelor clinice, evolutive, radiologice şi de laborator, care caracterizează aceste afecţiuni ;

— *acrodinia* ar putea fi evocată de durerile de mîini, de aspectul uşor roşiatic al tegumentelor şi de insomnie ; dar lipsa celorlalte simptome majore (hipotonie, hipertensiune arterială şi tahicardie), elimină suspectarea acrodiniei ;

— *pitiatismul* este uneori greu de eliminat ; totuşi pentru sindromul canalului carpian pledează paroxismele dureroase nocturne, care trezesc copilul din somn, ca şi existenţa unor semne organice discrete (tumefacţie ; uşoară roşeaţă) dar indiscutabile ; examenul clinic pune în evidenţă hipotonia şi diminuarea forţei musculare, localizate la teritoriul nervului, iar examenul electric, modificări de cronaxie şi reobază.

Etiopatogenia sindromului pare să fie lămurită în ultimul timp. Circumstanţele etiologice sînt multiple iar incidenţa sa este mai crescută la adulţi, copii şcolari şi preşcolari. În mod excepţional, sindromul poate apărea şi la copilul mai mic dar stabilirea diagnosticului la această vîrstă este dificil.

Cauza tuturor manifestărilor clinice caracteristice sindromului este compresiunea nervului median în canalul carpian, realizînd o tenosinovită acută sau cronică nespecifică a muşchilor flexori ai mîinii :

— prin mişcările de extensie sau, dimpotrivă, de flexie forţată a mîinii ;

— prin fracturi sau luxaţii ale carpului ;

— prin hematoame sau edem al sinovialelor şi tendoanelor muşchilor flexori ai mîinii ;

— datorită unui edem masiv al părţilor moi din imediata vecinătate a nervului median, pe care-l comprimă (în interiorul canalului carpian), în caz de : infecţii, arsuri, înţepături de insecte ;

— prin existenţa unor malformaţii musculo-tendinoase ;

— prin infiltrate amiloide (în hemopatii).

Evoluţie. Forma acută evoluează de obicei favorabil, chiar fără tratament, în cîteva zile. Tenosinovita cronică — etapa de cronicizare a sindromului canalului carpian — nu afectează numai nervul median ci şi tendoanele flexorilor mîinii, deoarece sinoviala lor suferă şi ea treptat un proces de degenerare.

În ultimul timp, se insistă asupra apariţiei sindromului canalului carpian în evoluţia unui mielom sau într-o mielomatoză generalizată. Toate varietăţile de mielom se pot complica cu acest sindrom dar s-a constatat că, de cele mai multe ori, sindromul precede apariţia mielomului localizat, ceea ce presupune că procesul general metabolic neoplazic se localizează destul de precoce la nivelul canalului carpian.

Complicaţiile sînt de natură fie mecanică (elongaţii sau chiar rupturi tendinoase), fie degenerative (cronicizarea bolii duce cu timpul la apariţia de tulburări algodistrofice).

Tratament. Dacă compresiunea nervului median se datorează unui proces inflamator-edematos, indiferent de cauza sa, se administrează medicamente antiinflamatorii şi antiexsudative, de tipul derivaţilor acidului acetilsalicilic, derivaţilor corticosteroizi, substanţe diuretice.

Un rol important s-a atribuit corticoterapiei (atît în administrare generală, cît şi locală, în infiltraţii direct în sinovială) dar rezultatele sale sînt de multe ori efemere și numai rareori de mai lungă durată. Mai mult, administrarea de cortizon este uneori periculoasă, deoarece poate determina un efect catabolic sever, asupra fibrelor tendinoase, efect nociv care se relevă tardiv, prin ruperea unuia sau unor flexori ai mîinii.

Dacă terapeutica medicamentoasă se dovedește ineficentă, se presupune că sindromul a trecut din faza inflamatorie în cea cronico-degenerativă și în această situație, operant nu este decît tratamentul chirurgical.

Inițial s-a practicat numai simpla secționare a ligamentului inelar anterior al carpului ; ulterior s-a considerat mai util a se efectua totodată și excizia inelului, prin aceasta rezultatele fiind satisfăcătoare în majoritatea cazurilor.

Reușita acestei intervenții constă în alegerea optimă a momentului operator ; se recomandă ca ea să se facă înaintea apariției atrofiei regiunii tenariene, a paresteziilor și hipoestezier pulpei digitale, precum și a limitării extensiei degetelor.

Din 1974 se practică cu succes tenosinovectomia parțială sau totală, metodă chirurgicală mai eficientă, deoarece permite totodată și o bună explorare chirurgicală a regiunii afectate (permițînd reperarea ramurilor tenariene ale nervului median) precum și evaluarea gradului de compresiune a nervului median.

În cazuri rare, după operație, poziția mîinii rămîne normală, persistă durerile și se menține ușoară atrofie musculară.

Bibliografie

1. MARTIN CH., MASSE P. — *Arch. Franç. Péd.*, 1958, 7, 930.
2. NALBEUFF E. A. — *Amer. J. Surgery.*, 1971, 122, 304.
3. JANDEUX M., DELAGOUTTE P. J., GUIBERT C. — *Ann. Méd. Nancy*, 1977, 16, 247.
4. METAIZEAN P. J., PABST A., RAVEY M., VOIRY P. J., BRICE M., FIEVE G. — *Ann. Méd. Nancy.*, 1977, 16, 199.
5. ROUCHER F. — *Cah. Méd.*, 1978, 3, 29, 1 729.

Sindromul cenușiu

În anul 1961 K. Morton descrie un sindrom grav, ce apare în cursul tratamentului cu cloramfenicol la nou-născuți și mai ales la prematuri. Acest accident secundar terapeutic, specific numai acestui medicament și numai acestei categorii de bolnavi, este cunoscut și sub numele de „*colaps acut mortal*“.

Simptomatologie.

— scăderea bruscă a temperaturii la nou-născuții și prematurii supuși tratamentului cu cloramfenicol (indiferent de afecțiunea pentru care acesta se administrează) ;

— colorația cenușie a tegumentelor, uneori chiar și a mucoaselor ;

— dispnee „sine materiae“ ;

— anorexie ; vărsături ;

— hipotonie marcată.

Etiopatogenie. Cauza apariției manifestărilor clinice care caracterizează acest sindrom constă, pe de o parte, într-o eliminare insuficientă a cloramfenicolului prin rinichiul încă imatur iar pe de altă parte, într-o insuficiență tranzitorie a glicuronoconjugării în ficatul nou-născutului și mai ales al imaturului. În mod normal, glicuronoconjugarea constă în combinarea substanței toxice (în cazul de față cloramfenicolul) cu acidul uridinfosfatglucuronic, sub influența enzimei glucuronil-transferază. La nou-născuţi şi prematuri, este vorba de o insuficienţă „pasageră" a activităţii acestei enzime : în aceste condiţii nu se poate realiza glucuronilconjugarea cloramfenicolului la nivelul ficatului, aşa încît o mare parte din substanţă se depune în tegumente şi mai puţin în mucoase, unde suferă un proces de oxidare, prin care cloramfenicolul se transformă într-un compus intermediar, de culoare gri închis, mergînd pînă la negru. În afara imposibilităţii glucuronilconjugării hepatice, depunerea cloramfenicolului în tegumente şi mucoase se mai datorează şi insuficienţei eliminări renale, din cauza imaturităţii funcţiei renale, întîlnite constant la aceste categorii de bolnavi.

Sindromul „cenuşiu" poate să apară la nou-născuţii şi prematurii ai căror mame au făcut tratament cu acest antibiotic, deoarece cloramfenicolul este difuzabil şi trece uşor în lapte, unde realizează chiar concentraţii înalte.

Evoluţie şi prognostic. Dacă administrarea cloramfenicolului este oprită la timp (la ivirea primelor semne clinice), aceasta presupunînd însă stabilirea exactă şi rapidă a diagnosticului, toate manifestările clinice dispar în 1—2 zile. În cazul în care nu se întrerupe de urgenţă administrarea medicamentului, evoluţia poate fi mortală în 24—48 de ore de la apariţia primelor semne clinice.

Tratament. În cele mai multe cazuri, simpla suprimare a cloramfenicolului este suficientă pentru a înlătura acest accident medicamentos. Deoarece cloramfenicolul este recunoscut a avea o toxicitate mare la bolnavul de orice vîrstă, apreciindu-se însă ca fiind de 14 ori mai crescută la nou-născut decît la adult şi pentru gravitatea deosebită a „sindromului cenuşiu", se contraindică administrarea cloramfenicolului la copil în prima lună de viaţă şi cu deosebire la prematuri, exceptînd indicaţia majoră (antibiograma pozitivă exclusiv pentru cloramfenicol) şi riscul mortal în lipsa terapeuticii cu acest antibiotic.

De altfel, toxicitatea relativ mare a cloramfenicolului (numeroasele accidente hematologice) impune în general, circumspecţie în prescrierea lui. De asemenea, se recomandă evitarea administrării cloramfenicolului la mamele care alăptează nou-născuţi şi mai ales prematuri.

Bibliografie

1. MORTON K. — *J. Dis. Child.*, 1961, 102, 430.
2. PANAITESCU GH., POPESCU A. E. — Accidente medicamentoase, Ed. medicală, Bucureşti, 1969, 38.
3. VASILIU G. — Medicamente în terapia infantilă, Ed. medicală, Bucureşti. 1969, 19, 279.

Sindromul cerebro-costo-mandibular

Descrierea clinică a primului caz aparţine lui D. W. Smith şi colab. (1966). Noul sindrom descris cu această ocazie este caracterizat clinic prin triada : anomalii costale, micrognatism şi întîrzierea dezvoltării psihomotorii.

Simptomatologie. Chiar din primele ore şi, mai rar, din primele zile de viaţă, nou-născutul prezintă detresă respiratorie pronunţată, datorită anomaliilor costale severe, micrognatismului şi căderii posteronil-transferază. La nou-născuţi şi prematuri, este vorba de o insuficienţă „pasageră" a activităţii acestei enzime : în aceste condiţii nu se poate realiza glucuronilconjugarea cloramfenicolului la nivelul ficatului, aşa încît o mare parte din substanţă se depune în tegumente şi mai puţin în mucoase, unde suferă un proces de oxidare, prin care cloramfenicolul se transformă într-un compus intermediar, de culoare gri închis, mergînd pînă la negru. În afara imposibilităţii glucuronilconjugării hepatice, depunerea cloramfenicolului în tegumente şi mucoase se mai datorează şi insuficienţei eliminări renale, din cauza imaturităţii funcţiei renale, întîlnite constant la aceste categorii de bolnavi.

Sindromul „cenuşiu" poate să apară la nou-născuţii şi prematurii ai căror mame au făcut tratament cu acest antibiotic, deoarece cloramfenicolul este difuzabil şi trece uşor în lapte, unde realizează chiar concentraţii înalte.

Evoluţie şi prognostic. Dacă administrarea cloramfenicolului este oprită la timp (la ivirea primelor semne clinice), aceasta presupunînd însă stabilirea exactă şi rapidă a diagnosticului, toate manifestările clinice dispar în 1—2 zile. În cazul în care nu se întrerupe de urgenţă administrarea medicamentului, evoluţia poate fi mortală în 24—48 de ore de la apariţia primelor semne clinice.

Tratament. În cele mai multe cazuri, simpla suprimare a cloramfenicolului este suficientă pentru a înlătura acest accident medicamentos. Deoarece cloramfenicolul este recunoscut a avea o toxicitate mare la bolnavul de orice vîrstă, apreciindu-se însă ca fiind de 14 ori mai crescută la nou-născut decît la adult şi pentru gravitatea deosebită a „sindromului cenuşiu", se contraindică administrarea cloramfenicolului la copil în prima lună de viaţă şi cu deosebire la prematuri, exceptînd indicaţia majoră (antibiograma pozitivă exclusiv pentru cloramfenicol) şi riscul mortal în lipsa terapeuticii cu acest antibiotic.

De altfel, toxicitatea relativ mare a cloramfenicolului (numeroasele accidente hematologice) impune în general, circumspecţie în prescrierea lui. De asemenea, se recomandă evitarea administrării cloramfenicolului la mamele care alăptează nou-născuţi şi mai ales prematuri.

Bibliografie

1. MORTON K. — *J. Dis. Child.*, 1961, 102, 430.
2. PANAITESCU GH., POPESCU A. E. — Accidente medicamentoase, Ed. medicală, Bucureşti, 1969, 38.
3. VASILIU G. — Medicamente în terapia infantilă, Ed. medicală, Bucureşti, 1969, 19, 279.

Sindromul cerebro-costo-mandibular

Descrierea clinică a primului caz aparţine lui D. W. Smith şi colab. (1966). Noul sindrom descris cu această ocazie este caracterizat clinic prin triada : anomalii costale, micrognatism şi întîrzierea dezvoltării psihomotorii.

Simptomatologie. Chiar din primele ore şi, mai rar, din primele zile de viaţă, nou-născutul prezintă detresă respiratorie pronunţată, datorită anomaliilor costale severe, micrognatismului şi căderii posterioare a limbii (ca în sindromul Robin Pierre).

Anomaliile costale constau în breşe în regiunea posterioară a mai multor coaste; arcul posterior al acestor coaste este întrerupt bilateral.

Micrognatismul, evident de la naştere, poate fi însoţit şi de alte anomalii craniofaciale: fisura palatină sau/şi labială.

Micrognatismul favorizează căderea cu multă uşurinţă a limbii, posterior, în farinx şi determină asfixie şi cianoză.

Întîrzierea psihomotorie este de intensitate variată. Deficitul de intelect este redus şi trebuie căutat cu multă atenţie. În schimb retardul motor este accentuat; copilul este hipoton („de cîrpă"), nu-şi susţine singur capul, nu stă în şezut, nu merge sau are mers nesigur, cu bază de susţinere largă. Este lent în mişcări; la vîrsta foarte mică, hipotonia poate îngreuia chiar alimentaţia, la aceasta contribuind şi tendinţa de cădere posterioară a limbii.

Alte anomalii asociate inconstant:

— microcefalie (rareori);

— hipoplazia laringelui şi a inelelor traheale;

— anomalii ale pavilionului urechii şi ale urechii medii; implantare joasă sau posterioară;

— surditate sau hipoacuzie;

— cardiace: comunicare interatrială sau interventriculară;

— pterigium colii;

— hipoplazia umărului; subluxaţia coastelor;

— hipoplazie sau agenezie renală.

Examenul radiologic al sistemului osos furnizează diagnosticul de certitudine, prin constatarea fie a unor breşe (întreruperi) costale fie a pseudoartrozei costovertebrală.

Se constată anomalii costale, totdeauna bilaterale dar asimetrice, cu prinderea unui număr variabil de coaste, constînd în „breşe" situate în partea posterioară a coastelor, la distanţă variabilă de articulaţia costovertebrală. Fragmentarea costală poate fi longitudinală sau transversală, cu sau fără deplasare; de obicei, coastele sînt şi hipoplazice. Uneori se constată că extremitatea posterioară a coastelor este fuzionată cu corpul vertebral, constituind un bloc rigid. Recent Fauré C. şi colab. (1978) constată chiar reducerea numerică a coastelor.

Şi la nivelul coloanei vertebrale se constată uneori anomalii radiologice: absenţa sau hipoplazia apofizelor transverse ale vertebrelor dorsale; vertebre cuneiforme sau hemivertebre; sacralizarea unor vertebre lombare.

Examenul anatomopatologic. La nivelul breşelor costale se constată o abundenţă de cartilaj hialin; dacă coastele sînt unite între ele, legătura este realizată printr-un cartilaj fibros, conjunctiv, conţinînd şi fascicule de muşchi striaţi şi mici insule de cartilaj.

În S.N.C. nu se constată modificări histopatologice.

Etiopatogenie. Sindromul cerebro-costo-mandibular este o mezenchimopatie, datorată unei tulburări embrionare, survenite la făt în primele luni de gestaţie, adică în momentul în care se dezvoltă mugurele mezenchimal; consecinţa acestei disembriopatii este tulburarea osificării normale şi apariţia anomaliilor costo-vertebrale şi ale masivului cranio-facial. Nu se explică însă prin aceasta şi întîrzierea psihomotorie, constant prezentă la bolnavi.

Sindromul are caracter ereditar şi familial. Transmiterea ereditară se face după modul autosomal recesiv; afectează în mod egal ambele sexe.

Cariotipul a fost normal în toate cazurile cercetate.

Incidenţa sindromului în populaţia infantilă este extrem de redusă.

Pînă în anul 1978 se cunoşteau doar 12 cazuri (Fauré C. şi colab.).

Din punct de vedere clinic sindromul se aseamănă cu sindroamele Robin Pierre ; din punct de vedere clinic, radiologic şi poate şi etiopatogenic cu sindromul Jeune şi cu sindromul Ellis Van Creveld (vezi aceste sindroame).

Evoluţia este foarte severă. Cei mai mulţi bolnavi mor în primele zile de viaţă, mai rar în primele luni. Sînt citate totuşi 4 cazuri cu o supravieţuire mai mare (de cîţiva ani).

Tratament. Fiind vorba de o anomalie genetică, sindromul rămîne în afara posibilităţilor actuale de tratament etiopatogenic.

Pentru împiedicarea asfixiei prin căderea posterioară a limbii în farinx, se recomandă respectarea poziţiei de ortostatism a sugarului în timpul alăptării sau, în cazuri severe, alimentaţie prin gavaj.

Chirurgical, glosoptoza se va trata prin susţinerea limbii printr-un fir de argint, trecut prin buza şi gingia inferioară (metoda Duglas) sau în cazuri uşoare, tracţionarea şi fixarea limbii cu ajutorul unui aparat ortopedic.

Fisura velo-palatină se va corecta precoce, prin plastie, cu ajutorul unei plăci de acrilat, ca măsură provizorie, pînă la vîrsta de trei ani, cînd se va putea face obstruarea ei definitivă.

Bibliografie

1. SMITH D. W., THEILER K., SCHACHENMANN G. — *J. Pediat.*, 1966, 69, 799.
2. MAC NICHOLL B., EGAN-MITCHELL B., MURRAY J. P., DOYLE J. F., KENNEDY J. D., CROME L. — *Arch. Dis. Child.*, 1970, 45, 421.
3. WILLIAMS H. J., SANE S. M. — *Am. J. Röentgenol.*, 1976, 126, 1 223.
4. FAURÉ C., VALLEUR D., VITAL L. J. — *Nouv. Presse Méd.*, 1978, 7, 6, 445.

Sindromul copiilor cu aspect de „marionetă veselă"

În anul 1965 I. Angelman publică un nou sindrom, caracterizat clinic prin ataxie cerebeloasă, convulsii, accese de rîs, întîrzierea dezvoltării psihomotorii şi dismorfii faciale.

Sindromul este cunoscut în literatura anglo-saxonă sub denumirea de *„happy puppet syndrom"* sau *„puppet children syndrom"* iar în cea franceză de *„syndrome du pantin hilaire"*.

Simptomatologie. Primele anomalii se constată încă din primele luni de viaţă ale copilului ; la naştere greutatea nou-născuţilor a fost în toate cazurile normală.

Ataxia cerebrală, manifestată la sugar la vîrsta la care ar trebui să stea în picioare, printr-o imposibilitate de a păstra poziţia ortostatică şi de a merge, datorită incoordonării staticii trunchiului şi hipotoniei musculare generalizate. Capul este balant, căzînd fie în faţă, fie în spate, prin hipotonia musculaturii gîtului.

Copiii prezintă şi incoordonarea mişcărilor mîinilor şi în special a mişcării de prehensiune.

Accese epileptice, sub forma convulsiilor predominant clonice, ale trunchiului, capului şi membrelor, realizînd spasmele „în flexie", prezente din primul an de viaţă. Ele persistă ani de zile dar cu timpul se transformă în accese tonico-clonice de tip „grand mal".

Accesele de rîs spasmodic, apărute spontan şi starea de euforie permanentă determină aspectul caracteristic de „marionetă veselă", de la care sindromul şi-a împrumutat numele.

Întîrzierea dezvoltării psihomotorii este constantă dar variază ca intensitate, în majoritatea cazurilor fiind medie sau severă şi îngreuind procesul educativ al acestor copii.

Dismorfii cranio-faciale, realizînd un facies particular :

— micro-brahicefalie ;
— pometţi proeminenţi ;
— buza superioară subţire ; gura permanent întredeschisă ;
— protruzia limbii ;
— prognatismul mandibulei.

Toate explorările de laborator (biochimice, bacteriologice) sînt negative ; dermatoglifele, în cazurile cercetate, au fost normale.

Examenul oftalmoscopic evidenţiază constant paloarea papilei şi corioretinită severă.

Pneumoencefalografia a pus în evidenţă, în 1/2 din totalul de cazuri, discretă dilataţie a ventriculilor laterali şi numai excepţional atrofie corticală.

Electroencefalograma. Deşi bolnavii prezintă crize certe de tipul „spasmelor în flexie", traseele EEG nu indică modificări de tipul „hipsaritmiei", prezentînd în schimb paroxisme bilaterale de unde vîrf, de unde lente şi adesea chiar complexe „vîrf — unde lente".

Etiopatogenia nu este precizată. Cariotipul a fost normal în cazurile cercetate.

Numărul cazurilor publicate este foarte redus. Pînă în anul 1978 s-au publicat doar 7 cazuri (Garcia J. şi colab. 1978).

Evoluţie. Toate manifestările clinice au caracter evolutiv, ceea ce determină prognosticul sever al bolii.

Tratament. Administrarea de Nitrazepan (Mogadon) duce la suprimarea crizelor clonice dar fără a ameliora şi traseele EEG.

Şi administrarea de prednison, în doză de 1 mg/kg/zi, timp de 4 săptămîni, a dus în unele cazuri la suprimarea spasmelor şi chiar la uşoare ameliorări electroencefalografice.

Rezultate asemănătoare se obţin şi prin administrare sistematică de Fenobarbital sau de Ethosuccimidă (Succimid, Zarontin).

Bibliografie

1. ANGELMAN I. — *Develop. Med. Child. Neurol.*, 1965, 7, 681.
2. BERG J. M., PALUKA Z. — *Amer-J- Dis. Child.*, 1972, 2, 123.
3. PELC S., LEVY J., POINT G. — *Helvet. Paediat. Acta*, 1976, 31, 183.
4. GARCIA J., NATHANSON M. — *Méd. Infant.*, 1978, 85, 3, 403.

Sindromul copiilor născuţi din mame alcoolice

Nu se cunoaşte nici data şi nici autorul care a făcut prima descriere a sindromului, deoarece numeroşi cercetători din diverse ţări atrăgeau atenţia concomitent asupra efectelor nocive ale consumului cronic de alcool de către mamă, asupra produsului de concepţie (*„fetal alcohol syndrom"*). Sindromul plurimalformativ şi întîrzierea dezvoltării psihice a copiilor născuți din mame alcoolice constituie criteriile principale de diagnostic al sindromului.

Simptomatologie. Copiii născuți prematur sau la termen, din mame mari consumatoare de alcool, înainte, în timpul sarcinii și după naștere, prezintă încă de la naștere numeroase anomalii morfologice și funcționale, grupate după cum urmează :

Anomalii de creștere și dezvoltare. Chiar de la naștere copiii prezintă de regulă greutate și statură mică. După naștere, ritmul de creștere, atît staturală cît și ponderală este încetinit.

Anomalii cranio-faciale numeroase și variate :

— microcefalie ; implantare joasă a părului frontal ;

— epicantus ; strabism convergent uni- sau bilateral ;

— fante palpebrale înguste ; ptoză palpebrală asimetrică ;

— hipoplazia maxilarului superior și uneori micrognatism ;

— buză superioară subțire ; distanța dintre nas și buza superioară este foarte mică ;

— gura în „bot de pește“ ;

— hemangioame ale feței ;

— dehiscență palatină sau/și labială ;

— hipoplazia rădăcinii nasului ; narine orientate anterior ;

— anomalii de conformație a pavilionului urechii ; urechi implantate jos sau posterior.

Anomalii osteoarticulare :

— rigidități articulare sau semianchiloze ale articulațiilor coastelor, genunchilor și gleznelor, cu impotență funcțională parțială, evidentă în special la vîrsta la care copilul începe să meargă ;

— anomalii nesistematizate ale dermatoglifelor și în special ale pliului palmar (accentuat, unic) ;

— spina bifida ;

— anomalii falangiene : falange scurte, conice.

Anomalii cardiace în general bine tolerate, manifestate în special ca defecte septale primare : comunicare interatrială sau interventriculară ; persistența de canal arterial ; stenoză valvulară (excepțional).

Întîrzierea dezvoltării psihomotorii, de intensitate variabilă, mergînd de la forme ușoare pînă la forme severe, însoțite de convulsii și retard motor important.

Copiii prezintă tulburări de comportament : sînt agitați, impulsivi sau din contră apatici, izolați, egoiști ; tulburări de somn ; uneori prezintă hiperreflexie arteotendinoasă. Excepțional s-au constatat convulsii tonico-clonice generalizate.

Cu timpul, deficitul psihointelectual se poate accentua deoarece, în cele mai multe cazuri, copilul va crește într-o familie cu mari carențe educaționale, unele dintre ele — alcoolismul cronic — fiind chiar responsabile de „zestrea“ la naștere a copilului.

Alte anomalii asociate inconstant :

— hemangioame cutanate ;

— hipertricoză ; hipoplazia mameloanelor ;

— miopie ;

— hipospadias ; criptorhidie.

Toate investigațiile de laborator sînt negative.

Etiopatogenie. Sindromul se datorează efectului teratogen al etanolului din diverse băuturi alcoolice, consumate timp îndelungat și în cantitate, de obicei mare, de către mamă, atît înainte, cît și în timpul sarcinii, asupra produsului de concepție. Din punct de vedere patogenetic se poate vorbi de o embriopatie severă, tulburarea embriogenezei afectînd fătul atît în ceea ce privește dezvoltarea sa somatică, cît și sistemul său nervos central. Responsabil de apariția sindromului este alcoolul, indiferent sub ce formă este consumat. În Franța, cele mai frecvente cazuri apar după consumul unor cantități mari și repetate de bere ; incidența sa în această țară variază, după diverși autori, între 1/271 și 1/400 de nașteri. În S.U.A., în urma unei recente statistici, se constată că acest sindrom poate fi transmis de 9% din mamele care sînt consumatoare ale unor cantități moderate de alcool, dar timp îndelungat, în timp ce din rîndul mamelor consumatoare de mari cantități de băuturi alcoolice, sub orice formă și timp îndelungat, procentul descendenților afectați ajunge pînă la 74%.

Oamenii de știință vest-germani consideră că numărul anual al copiilor ce prezintă asemenea anomalii, variază în țara lor între 5 000—6 000 de cazuri. Cristoffel K. K. și colab. (1975) prezintă observația deosebit de interesantă, privind relația directă dintre consumul de alcool și apariția de anomalii morfofuncționale la descendenți. Este cazul unei mame care a consumat zilnic, cel puțin 300 g vin și lichior (în cantitate neprecizată), înainte și în timpul sarcinii. Deși într-o perioadă a prezentat semne de disgravidie, în cele din urmă sarcina s-a desfășurat cvasinormal. La naștere, mama a adus pe lume doi gemeni, cu placentă dicorionică, diamniotică ; gemenul A cu sînge grupa A II, gemenul B cu sînge B III, aceasta confirmînd dizigotismul gemenilor. Ambii nou-născuți au prezentat numeroase anomalii dismorfogenetice dar în grade diferite (mai accentuate la gemenul A) datorite etanolului din băuturile alcoolice consumate de mamă. Este posibil ca momentul manifestării clinice a disgravidiei la mamă să fi reprezentat tocmai momentul acționării alcoolului ca factor teratogen asupra produsului de concepție.

Unii autori vorbesc însă chiar de o oarecare dependență a fătului și nou-născutului de alcoolul din circulația fetomaternă. Astfel, Nicholas (citat de Pierog S. și colab. 1977) vorbește despre „reacția de retragere a alcoolului", ca de o scoatere a nou-născutului de sub influența alcoolului matern, prezentînd cazul unui nou-născut care chiar din primele 3 ore de viață a prezentat iritabilitate excesivă, apnee, tremurături, convulsii tonicoclonice și tulburări ale tranzitului intestinal (diaree severă, meteorism abdominal). Toate aceste simptome ar fi datorate suprimării aportului exogen de alcool la nou-născut, ca o dependență, o „toxicomanie precoce" sau ca un sindrom „de abstinență".

Tratament. Malformațiile majore și care împiedică o viață cvasinormală — palatoskisis, hipospadias — pot beneficia de un tratament chirurgical precoce.

Tratamentul profilactic constituie însă cheia reducerii incidenței bolii, prin împiedicarea acestui mare flagel — alcoolismul cronic — acțiune care antrenează în combaterea sa factorii complecși (medicali, sociali, juridici). Se va începe prin toate mijloacele posibile, să se combată alcoolismul cronic feminin, explicîndu-se și convingînd opinia publică despre riscurile pe care le prezintă acest flagel asupra descendenților.

Bibliografie

1. JONES K., SMITH D., ULLELAND C., STREISSGUTH A. — *Lancet*, 1973, 1, 1 267.

2. CHRISTOFFEL K. K, SALAFSKY I., EVANSTON I. — *J. Pediat.*, 1975, 87, 6, 963.

3. MANSKE H., GROSSE F. R. — *Med. Welt.*, 1975, 26, 709.

4. LANSECKER CH., WITHOPS L., RITZ N., PENNERATH A. — *Pédiatrie (Paris)*, 1976, 31, 741.
5. PIEROG S., CHANDAVASU O., WEXLER I. — *J. Pediat.*, 1977, 90, 4, 630.
6. VAN BIERVLIET P. J. — *Acta Paediat. Belg.*, 1977, 30, 2, 113.
7. DEHAENE PH., TITRAN M., JAMAILLE CH., SAMAILLE P., CREPIN G., DELAHOUSE G., WALBAUM R., FASQUELLE P. — *Nouv. Presse Méd.*, 1977, 6, 20, 1 763.
8. PYTKOWICZ STREISSGUTH O., HERMAN S. C., SMITH W. D. — *J. Pediat.*, 1978, 92, 3, 363.
9. PETRESCU-COMAN V. (sub redacţia) — Actualităţi în pediatrie. Ed. medicală, Bucureşti, 1979, 9.

Sindromul cromozomului 15 inelar

Sindromul descris în 1964 de către H. Turner asociază dismorfia feţei cu anomalii scheletice şi întîrzierea dezvoltării psihice.

Simptomatologie. Încă de la naştere copilul prezintă :

— dismorfia feţei, realizînd un facies caracteristic : hipertelorism ; epicantus ; micrognatism ; dismorfii scheletale ; statură mică prin scurtimea coloanei şi a membrelor ; mîini şi degete scurte ; uneori clinodactilie ; falange scurte, conice ;

— întîrzierea dezvoltării psihice, de intensitate variabilă, de la uşoară pînă la medie.

Adeseori copiii prezintă şi imaturitate afectivă, făcîndu-i greu adaptabili vieţii colective ; sînt individualişti, egoişti, irascibili.

Etiopatogenie. Sindromul cromozomului 15 inelar este o anomalie genetică, datorată unui defect cromozomal, pus în evidenţă în anul 1964 de către H. Turner prin tehnica bandării, după prealabilă tratare tripsinică a culturii celulare.

Prin această tehnică s-a reuşit să se precizeze semnificaţia cromozomului inelar, evidenţiindu-se că anomaluia cromozomală este responsabilă atît de anomaliile dismorfice cît şi de întîrzierea mintală.

Tratament etiologic nu există.

Bibliografie

1. FERRANTE A. — *Minerva Pediat.*, 1977, 29, 36, 2 163.

Sindromul de coagulare diseminată intravasculară

Sub denumirea de *„coagulopatie de consum"* G. H. Lasch, în anul 1960, defineşte un sindrom caracterizat *clinic* prin hemoragii difuze, *biologic* prin consumpţia intravenoasă a factorilor plasmatici ai coagulării şi a plachetelor iar *anatomopatologic* prin apariţia de trombuşi fibrinoşi în vasele periferice. Mecanismul fiziopatologic a sugerat şi denumirea unanim admisă astăzi, de *„sindrom de coagulare diseminată intravasculară"* (SCDI).

Primele observaţii morfologice şi experimentale aparţin, din anul 1892, lui Manasse ; ulterior, numeroşi autori (Schwartzman, 1928 ; Apitz, 1935 ; Ratnoff, 1951 ; Basinger, 1952 ; McKay, Shapiro şi Pappas, 1958 ; Quick, 1959) aduc contribuţii valoroase, utile mai tîrziu lui G. H. Lasch (1960) la descrierea completă a acestui sindrom.

Simptomatologie. SCDI apare la orice vîrstă dar cu deosebire la copil ; incidenţa maximă a sindromului este situată în perioada de nou-născut şi sugar.

Caracteristice şi constante pentru SCDI sînt *manifestările hemoragice*. Ele apar rereori ca manifestări de debut, fiind precedate, de regulă, de semnele clinice de suferinţe poliviscerale, care traduc apariţia trombozelor sau a emboliilor multiple. Ca manifestări clinice se constată :

— detressă respiratorie, cu dispnee şi cianoză ;

— diaree sau constipaţie ; meteorism abdominal ;

— dureri lombare ; dureri musculare la extremităţi ;

— hematurie ; oligurie ; anemie ;

— paloare sau subicter, datorate unei anemii hemolitice acute ;

— hipotensiune ; stare de şoc ;

— convulsii, comă.

Ulterior se constată tendinţa hemoragică, manifestată printr-o simplă purpură sau prin sîngerări prelungite pe mucoase sau la locul injecţiilor şi uneori prin hemoragii masive, grave, interne sau externe. În unele cazuri se instalează rapid purpură cu evoluţie rapidă către ischemie, necroză şi gangrenă (în special la extremităţi).

Cercetările de laborator se realizează prin numeroase teste biologice, grupate în funcţie de rapiditatea cu care se efectuează şi se obţin rezultatele, în : *a)* teste rapide ; *b)* teste lente.

Testele rapide sînt uşor de efectuat chiar în laboratoare cu condiţii tehnice minime ; ele orientează diagnosticul şi permit instituirea tratamentului de urgenţă. Se constată astfel :

— diminuarea importantă a numărului de trombocite circulante, totdeauna sub 100 000/mm^3 şi deseori chiar şi sub 50 000/mm^3. Numărătoarea trombocitelor constituie testul cel mai rapid şi mai fidel al sindromului dar el trebuie interpretat în dinamică şi în afara unor posibile coexistenţe cu trombocitopenii de altă cauză ;

— fibrinogenul sanguin scăzut sub 2 g‰ şi uneori chiar sub 1 g‰ ;

— „Fi testul" (tehnică ce se efectuează rapid, pe lamă) capabil să detecteze hipofibrinogenemia sau afibrinogenemia (test calitativ şi semicantitativ).

Pe o lamă se pune o picătură de sînge diluată în soluţie tampon, peste care se adaugă 2 picături „latex anticorp" (un „antifibrinogen"). În cazul lipsei de răspuns, cînd nu se produce aglutinare, înseamnă că fibrinogenul se află în sînge în cantităţi sub 1 g‰ ; o reacţie de aglutinare slab pozitivă, sugerează că fibrinemia variază în jurul valorii de 1 g‰ ; în cazul reacţiei de aglutinare intens-pozitivă se presupune că există în sînge o cantitate suficientă de fibrinogen (valori cvasinormale). „Fi testul" nu furnizează însă nici o indicaţie despre existenţa unui proces de fibrinoliză.

— complexul protrombinic scăzut sub 50% ;

— modificări ale timpului de coagulare şi redizolvare a cheagului (la temperatura camerei) : dacă sîngele este incoagulabil (N = 10—15 min.) înseamnă că avem de a face cu o formă severă de SCDI (excluzînd posibilitatea unei alte coagulopatii preexistente) ; cînd se produce coagularea în timp normal iar cheagul se lizează în mai puţin de 60 de minute, SCDI evoluează într-o formă medie; dacă liza cheagului este parțială iar cheagul este fărîmițat, SCDI evoluează latent.

Și hipercoagulabilitatea rapidă (în 2—3 minute) poate fi un semn de SCDI.

Testele latente se efectuează numai în laboratoare cu o bună dotare tehnică și cu suficientă experiență. Ele precizează diagnosticul și chiar etapa evolutivă a SCDI. Se constată:

— diminuarea factorilor plasmatici ai coagulării: factorul II, sub 25%; factorul V, sub 50%; factorul VII și X, sub 25%;

— creșterea timpului de protrombină la peste 25 sec. (N = 20″ ± 1,6 sec.);

— creșterea produselor de degradare a fibrinogenului (P.D.F.), ajungînd la valori mai mari de 1 : 6 (N = 1 : 8);

— testul de cefalină-colină, prelungit;

— în frotiul sanguin apar hematii alterate (fragmentate, crenelate) datorită contactului lor cu depunerile de fibrină din vasele mici.

Anatomie patologică. Modificările histopatologice caracteristice constau în prezența de agregate plachetare intra- și extracapilare și de microtrombuși (trombocitari, de fibrină, sau micști) în arteriole, capilare sau venule, precum și necroză și hemoragii în cele mai multe organe. Cel mai frecvent afectate sînt: rinichiul, creierul (hemoragii masive intraventriculare), plămînii, ficatul, mucoasa gastrointestinală, glandele corticosuprarenale și hipofiza.

Uneori, deși tabloul clinic este caracteristic pentru SCDI, examenul anatomopatologic nu pune în evidență microtrombuși intravasculari; aceasta s-ar datora fie structurii lor inframicroscopice (ar fi vizibili la microscopie electronică sau prin imunofluorescență), fie că trombușii au fost lezați, în procesul de fibrinoliză secundară.

Etiopatogenie. SCDI apare în numeroase circumstanțe etiopatogenice, la orice vîrstă. Datorită labilității vasculare crescute, cu atît mai crescută cu cît vîrsta este mai mică, sindromul a fost întîlnit și studiat mai bine la copil, în următoarele situații:

1. În distrugerile tisulare, cu eliberarea în circulație de material tromboplastinic: arsuri întinse; traumatisme cu distrugeri tisulare importante; mușcături de șerpi veninoși; hemoliză de cauze diferite; în sindromul hemolitic-uremic (Gasser); în hemangioame gigante după unele intervenții chirurgicale pe creier, plămîni, pancreas, tub digestiv; în procese neoplazice invadante (tumori solide) sau leucoze, prin eliberarea materialelor tromboplastinice conținute în celulele blastice (proces întîlnit obligatoriu în leucemia acută promielocitară și în cea monocitară).

2. În unele boli infecțioase severe, cu evoluție septicemică. Sub acțiunea endo- și exotoxinelor bacteriene, sintetizate de unii germeni bacterieni (Klebsiella, Listeria, stafilococ auriu, streptococ) se produce lezarea endoteliului vascular, hemoliză și leziuni trombocitare, cu eliberarea de factori III. În numeroase alte cazuri, agenții patogenici pot fi: virusuri (citomegalic; herpetic; rubeolic), fungi sau chiar unele protozoare (toxoplasma gondi; treponema).

3. În procesele inflamatorii vasculare (vasculite) de etiologie diferită. Lezarea endoteliului vascular și eliberarea de material tromboplastinic endotelial constituie substratul etiopatogenic al SCDI din: purpura fulminans; sindroamele Waterhouse-Friederichsen, Goodpasture și Moschcowitz (vezi aceste sindroame); periarterita nodoasă.

4. În tulburările severe ale circulației sanguine, prin hipoxia determinată de reducerea vitezei fluxului sanguin și de acidoză; șoc traumatic; insuficiență cardiacă sau cradiopulmonară; hemoconcentrație prin pierderi de plasmă sau prin policitemie; în sindroamele Klippel-Trenaunay și Sturge-Weber-Krabbe (vezi aceste sindroame).

5. În transfuzii masive sau repetate.

6. În cazul blocajului renal din glomerulonefrita acută difuză sau în cea cronică. Rinichiul nu-și mai poate exercita funcția de „clearance" pentru produșii de degradare ai fibrinei și pentru excesul de material procoagulant din circulație, așa cum este cazul șocului traumatic sau al hemoragiilor.

7. Ca fenomen de respingere a unei grefe de organ recent transplantată.

8. În intoxicații cu: acid acetic, arsenic sau ciuperci;

9. După unele medicamente: pirazolon; paracetamol; amfetamine; dextran; antitiroidiene; citostatice.

Patogeneza SCDI se explică, în lumina ultimelor cunoștințe, prin pătrunderea în circulație a materialului precoagulant, prin agregarea trombocitelor, hematiilor și leucocitelor și transformarea fibrinogenului în fibrină; aceste modificări traduc consumul crescut al factorilor normali ai coagulării. Consecințele acestor fenomene sînt:

a) apariția manifestărilor hemoragice prin coagulopatie de consum și începutul procesului trombozic;

b) depunerea de fibrină în vasele capilare cu obstruarea consecutivă a circulației. Microtrombozele determină apariția unor zone de necroză în diverse organe (rinichi; plămîni; creier). Formarea trombușilor consumă plachetele și factorii plasmatici ai coagulării, determinînd prin aceasta o hipocoagulabilitate și sîngerări severe consecutive acesteia;

c) activarea secundară a procesului fibrinolitic cu dizolvarea trombușilor și eliberarea produșilor de degradare ai fibrinogenului și fibrinei, urmat de deblocarea circulației capilare. Pînă la un anumit punct, fibrinoliza este utilă, deoarece înlătură, în mare măsură, efectele coagulării intravasculare. Cînd fibrinoliza depășește un anumit grad, sîngele devine incoagulabil și aceasta duce la perpetuarea sindromului hemoragic, printr-un mecanism „feed back" (consum al fibrinogenului și al factorilor V și VIII). În plus, produsele de degradare a fibrinogenului, puse în circulație, inhibă funcțiile plachetelor normale.

Factorii primari capabili să activeze coagularea intravasculară sînt diverși: toxinele bacteriene; hemolize brutale etc. În cazul anemiilor hemolitice severe, produsele rezultate din hemoliză activează factorii procoagulanți iar peliculele de fibrină realizate intravascular alterează eritrocitele circulante (le fragmentează) și se instalează, consecutiv, o anemie hemolitică „traumatică", închizînd un cerc vicios de întreținere a lizei eritrocitare. În lumina celor mai sus prezentate se admite definiția și sinteza patogenetică a SCDI dată de McKay (după G. Popa, 1975) după care, „Coagularea diseminată intravasculară însumează o activitate exagerată și accelerată a reacțiilor în cascadă, care are loc în procesul de coagulare, reacții ce duc la producerea de trombuși de fibrină, care obliterează microcirculația din teritorii foarte întinse. Este o coagulopatie de consum, pentru că în cursul depunerilor trombușilor pe endoteliul vascular, se consumă o serie de factori ai hemostazei: trombocite, fibrinogen, proaccelerină, protrombină și factor antihemolitic VIII".

Evoluția și prognosticul sînt dependente de circumstanțele patologice în cadrul cărora apare SCDI. În general, evoluția este foarte gravă; apariția sindromului în stările septicemice însoțite de stări de colaps determină un indice foarte crescut de mortalitate (variabil între 50 și 80%).

Tratament. Datorită severității evoluției clinice, rezultatele terapeutice depind de exactitatea diagnosticului și precocitatea instituirii tratamentului. Deosebirea radicală de atitudine terapeutică între SCDI și celelalte sindroame hemoragice impune precauții deosebite, deoarece ceea ce este indicat în primul caz (exemplu: heparina) poate fi total contraindicat în cel de al doilea caz.

Tratamentul se îndreaptă în primul rînd spre înlăturarea bolii cauzale, în măsura în care aceasta este posibilă. Astfel, în șoc, SCDI va dispărea datorită tratamentului corect al șocului și răspunsului favorabil al organismului. Sub un tratament corect condus (refacerea volemiei; corectarea anoxiei) circulația capilară se ameliorează iar fluxul sanguin spală „trombușii" intravasculari care suferă și procesul de fibrinoliză.

Tratamentul specific al SCDI constă însă în administrarea de substanțe anticoagulante. Heparina este considerată astăzi medicamentul cel mai util, deși pare surprinzător că o stare hemoragică se tratează cu un anticoagulant; datele experimentale și clinice justifică însă această practică.

În faza inițială, cînd apare coagularea intravasculară, heparina în doze de 100—150 U/kilocorp/zi (respectiv 2—6 mg/kg/zi) i.v., la 4 sau la 6 ore, poate rupe cercul vicios patogenic; se vor administra aceste doze și în acest ritm, sub controlul probelor de coagulare, din momentul în care trombocitele ajung să depășească 100 000/mm^3 și pînă la normalizarea testelor coagulării (timpul de coagulare să se mențină între 20 și 30 de minute). Timpul de protrombină se normalizează în 24 de ore iar numărul de plachete sanguine crește considerabil în cîteva zile sau mai rar, în cîteva săptămîni. Prezența timpului de coagulare prelungit, la acești bolnavi, nu contraindică tratamentul cu heparină. Mai mult chiar, este mult mai gravă o eroare de subdozaj decît cea de depășire a dozelor.

Utilizarea heparinei în SCDI, la bolnavii cu trombocitopenie severă, poate fi periculoasă; au fost constatate cazuri în care s-au produs consecutiv heparinoterapiei, hemoragii severe meningo-cerebrale, în ciuda aparentei corectări biologice a procesului de coagulare diseminată intravasculară. Din acest motiv se recomandă ca înaintea heparinoterapiei, în astfel de cazuri, să se administreze o transfuzie de masă trombocitară, pînă cînd numărul trombocitelor să depășească 50 000/mm^3, după care, la circa 60 de minute, se poate începe adminstrarea de heparină.

Deși administrarea heparinei influențează favorabil unele cazuri, în ansamblu însă ea nu reușește să reducă indicele de letalitate în SCDI, fapt dovedit pe loturi comparative de copii tratați cu și fără heparină, de către Corrigan J. și Jordan Ch., 1970. Dacă heparinizarea nu reușește să crească indicele de supraviețuire, mai ales în șocul toxic sau septicemic, ea poate ameliora defectele de coagulare din SCDI apărut în cadrul altor circumstanțe etiologice.

Într-un stadiu mai avansat, trebuie favorizată în mod prudent dizolvarea trombușilor prin administrare de activatori ai fibrinolizei ; în acest stadiu, heparina nu mai este utilă.

Dintre substanțele activatoare ale fibrinolizei sînt indicate streptokinaza și urokinaza (administrate i.v.) în doză de 1 000—1 500 U/kg/zi pentru efectul lor rapid (intervin în etapa transformării plasminogenului în plasmină) ; ele nu produc niciodată hemoragii periculoase, așa încît nu au contraindicații decît de ordinul oportunității momentului administrării.

Atunci cînd predomină procesul de hiperfibrinoliză (foarte rar) și fibrinoliza secundară este exagerată, se administrează cu extremă prudență — deoarece pot împiedica uneori procesul normal de regenerare a permeabilității vasculare — substanțe antifibrinolitice ; dintre acestea, acidul epsilon aminocaproic acționează blocînd transformarea plasminogenului în plasmină.

Pentru stimularea repermeabilizării capilarelor sanguine, se poate administra acid nicotinic sau papaverină.

Medicația cortizonică, contraindicată după unii cercetători, este recomandată de alții, dar aplicarea ei să se facă în dozele uzuale și numai după ce coagularea intravasculară a fost blocată de heparină.

Terapia de substituție :

— sînge heparinat, 20 ml/kilocorp/zi, atunci cînd numărul de trombocite și fibrinogenul sanguin sînt mult scăzute ; unii autori recomandă chiar exsanguinotransfuzia cu sînge heparinat (1 mg la 100 ml), în doză de 200 ml/kg, pentru a epura din organism substanțele tromboplastinice, produși de degradare ai fibrinogenului și a asigura o bună hemostază ;

— plasmă proaspătă, 10 ml/kg/zi și concentrate plachetare, în cazul în care sindromul hemoragic este sever sau cînd datorită leziunilor necrotice hepatice, este împiedicată regenerarea factorilor coagulării ;

— administrarea de fibrinogen, dar numai în cazuri cu pierderi foarte importante de sînge și cînd factorii promotori ai coagulării au dispărut din circulație ; riscurile administrării intempestive a fibrinogenului constau, pe de o parte, în creșterea posibilității de dezvoltare a coagulării intravasculare, în cazul în care în circulație mai persistă încă factori procoagulanți, iar pe de altă parte, în transmiterea hepatitei epidemice (în circa 5 pînă la 15% din cazurile tratate).

Nu va fi neglijat nici tratamentul diverșilor factori care pot agrava SCDI o dată instalat : acidoza metabolică ; hipoxia ; deshidratarea ; anemia severă.

Bibliografie

1. LASCH H. G., HEINE L. H., HUTH K., SANDRITTER W. — *Amer. J. Cardiol.*, 1960, 20, 381.
2. MCKAY D. G. — *Proc. roy. Soc. Med.*, 1968, 11, 1 129.
3. ABILGAARD CH. F. — *J. Pediat.*, 1969, 3, 163.
4. HATHWAY W. E. — The problem of disseminated intravascular coagulation, *Pediatrics*, 1970, 46, 767.
5. PRIȘCU R., MAIORESCU M., PETRESCU TH. C., ANCA I., POP M., MIHU M. — Sindromul de coagulare diseminată intravasculară la sugar, *Viața med.*, 1970, 14, 629.
6. LEROY J., LAMAGNERE P., MERCIER C., FANCHIER C., LEROUX E., LANGIER J. — *Ann. Pédiat.*, 1974, 21, 12, 843.
7. POPA G. — *Rev. Med. Chirurg. Iași*, 1975, 3, 473.
8. NOVELLI T., LUMARE A., BOAIRO U. — *Minerva Pediat.*, 1976, 28, 38, 2 353.
9. CORNELLI V., BELLINI F., FERRARI M., ROSSI E., MASERA G. — *J. Pediat.*, 1977, 91, 3, 504.
10. LUPEA I., URSU GH., ROSAN L. — Patologie perinatală, Ed. medicală, București, 1978, 168.

Sindromul de detresă respiratorie*

„Sindromul de detresă respiratorie (S.D.R.)“ sau *„sindromul de insuficiență respiratorie acută, gravă a nou-născutului“* reprezintă o stare patologică plurietiologică, caracterizată clinic în principal prin : tahipnee, dispnee, cianoză și manifestări neurologice.

Sindromul apare ca urmare a unui obstacol în pătrunderea aerului sau a unui deficit de parenchim pulmonar, produs de factori multiplii și variați.

Cînd dificultatea respiratorie atinge o anumită intensitate, induce modificări severe în hemodinamica pulmonară ; tulburarea celor două componente ale funcției respiratorii — ventilația și perfuzia — determină în consecință anoxie și hipercapnee. Antrenează rapid și perturbări mari ale echilibrului acido-bazic, producîndu-se de obicei acidoză mixtă (metabolică și gazoasă) ; uneori însă poate predomina un tip sau altul. Frecvent, coexistă și hipoglicemie, care accentuează acidoza și suferința celulei nervoase ; funcțional, sistemul nervos central poate fi compromis ireversibil, cu sechele neuropsihice tardive.

Simptomatologie.

Frecvența respirațiilor este modificată ; apare *tahipnee* cu o frecvență de peste 60/min. (normal 40 ± 10 la nou-născutul la termen ; 50 ± 10 la prematur), de obicei cu ritm respirator neregulat, anarhic, cu pauze mari.

Dispnee intensă, cu tiraj suprasternal și subcostal, cu retracție toracică inspiratorie și bătăi ale aripilor nasului. În cazurile grave se observă o mișcare de „basculă“ abdomino-toracică (respirație „paradoxală“ puțin eficientă) cu proeminarea abdomenului în inspirație, concomitent cu deprimarea toracelui.

Cianoza mai mult sau mai puțin intensă poate să rămînă neobservată la un nou-născut anemic sau icteric.

Manifestările neurologice determinate de anoxia cerebrală (în special), sînt constante. Nou-născutul geme, emite țipete slabe, este „plîngăreț“, refuză să bea ; alteori este inert, hipoton, reflexele arhaice (Móró etc.) sînt abolite.

Uneori se adaugă simptome de suferință cardiacă : tahicardie ; hepatomegalie (prin insuficiență cardiacă).

Încă din anul 1967 Walgren a dovedit că la nou-născuții cu S.D.R. se constată a diminuare a debitului cardiac și a fluxului pulmonar, asociate cu creșterea rezistenței periferice.

Hipovolemia contribuie la instalarea detresei respiratorii și poate și la apariția hipotensiunii arteriale sistemice (frecvent întîlnite la bolnavii cu S.D.R.).

Există forme clinice cu predominanța manifestărilor respiratorii, mai rar a celor neurologice sau cardiocirculatorii.

Antecedentele materne (diabet etc.), semnele de suferință fetală, trauma la naștere, prematuritatea, momentul apariției simptomelor (de la naștere sau după un „interval liber“ de scurtă durată sau mai prelungit) și evoluția lor, precum și examenul clinic al bolnavului, completat cu examenul radiologic toracic și abdominal, pot permite orientarea rapidă a diagnosticului etiologic, ceea ce este foarte important, deoarece conduita terapeutică depinde în mare măsură de etiologie.

---

* de conf. dr. docent V. Petrescu-Coman.

Investigaţii paraclinice : bilanţul biologic, cu determinarea pH-ului sanguin pCO_2, pO_2 şi a deficitului de baze (baze excess), eventual dozarea glicemiei, K şi Ca, permit aprecierea perturbărilor biologice şi — consecutiv — terapia adecvată. În cazurile în care se presupune etiologia infecţioasă, devin necesare prelevări bacteriologice.

Sînt posibile în S.D.R., datorate hipoxiei, tulburări în sinteza hepatică a unor factori ai coagulării (factorii VII şi X) şi numai rareori şi a plasminogenului.

În formele medii ale S.D.R. se constată creşterea sanguină a produşilor de degradare a fibrinogenului, ceea ce sugerează existenţa unei coagulopatii de consum, dar pe care nou-născutul poate să o preîntîmpine prin existenţa în cantitate suficientă de plasminogen.

În formele grave, în schimb, coagulopatia de consum nu poate fi ameliorată, aşa încît apar şi manifestări hemoragice diverse. Tulburarea hemostazei se datorează în special absenţei fibrinolizei prin deficit sever de plasminogen datorită slabei sale sinteze hepatice, determinată atît de prematuritate, cît şi de anoxie.

Etiopatogenia S.D.R. este multiplă şi variată. Uneori pot interveni mai mulţi factori etiologici, care îşi intrică acţiunea lor.

Tendinţa actuală este de a se îngloba în acest sindrom numeroase stări patologice din perioada neonatală, indiferent de etiopatogenie şi care realizează un tablou clinic de insuficienţă respiratorie acută gravă, însoţită de tulburări neurovegetative şi de acidoză metabolică şi respiratorie, adesea severe.

După alte păreri, S.D.R. trebuie limitat la acei factori etiologici care acţionează creînd un obstacol în circuitul aerian al gazelor sau deficit de parenchim pulmonar eficient, deci afecţiuni care perturbă direct funcţia ventilatorie.

Există şi autori care reduc sindromul de „detresă respiratorie“ numai la „sindromul membranelor hialine“. Interpretarea ni se pare greşită, deoarece sindromul membranelor hialine constituie uneori una din circumstanţele etiopatogenice ale S.D.R.

Ca atare, *nu trebuie înglobate în S.D.R.* (deşi în unele lucrări medicale au fost încadrate aici) unele stări patologice ale nou-născutului pe care le prezentăm succint, pentru a uşura diagnosticul diferenţial al acestui sindrom :

1) *Anoxia feto-natală (anoxia la naştere),* manifestată clinic de la naştere, esenţial prin absenţa respiraţiei, — ca asfixie albastră sau asfixie albă — produsă de factori care au acţionat prenatal sau/şi intranatal.

2) *Cardiopatiile congenitale* manifestate clinic în special prin cianoză generalizată, intensă, persistentă şi în care poate să apară uşoară insuficienţă cardiacă şi respiratorie, manifestată prin polipnee intensă, tiraj, hepatomegalie şi tahicardie (peste 180/minut).

3) *Suferinţa cerebro-meningee* determinată de hemoragia cerebromeningee sau de o meningită neonatală şi care se pot manifesta, de multe ori, prin insuficienţă respiratorie şi cianoză. „Plămînul cerebral“ cu substrat anatomic de angioalveolită se poate manifesta cu o opacifiere difuză a cîmpurilor pulmonare, bilateral şi accentuarea desenului vascular.

4) *Poliglobulia,* cauză frecventă de „încărcare“ pulmonară, cu tahipnee şi dispnee, uneori cu caracter paroxistic.

5) *Anemiile acute grave* pot realiza un sindrom de insuficienţă acută respiratorie („pseudopneumonia neonatorum“) asociată sau nu

cu starea de colaps și șoc grav: anemia hemolitică prin izoimunizare fetomaternă, anemia prin hemoragie obstetricală (cel mai des placentară), anemie secundară unui sindrom hemoragic al nou-născutului; hemoragia din suprarenale.

6) *Methemoglobinemia congenitală* (excepțional) *sau dobîndită:* cel mai des prin „intoxicația cu apă de puț“ (la nou-născutul hrănit cu ceai sau lapte diluat cu apă de fîntînă, care conține nitriți sau nitrați) manifestată clinic prin apariția bruscă a cianozei (cu tendință rapidă la generalizare) și a tahipneei moderate.

7) *Prematuritatea gravă* poate să ocazioneze crize de cianoză și asfixie (apnee) realizînd *„sindromul de apnee recidivantă a prematurului“.*

Sindromul de „detresă respiratorie“ rămîne astfel delimitat etiologic la acele afecțiuni care creează un obstacol în circulația gazelor din circuitul aerian sau un deficit de parenchim pulmonar eficient.

Cauzele apariției S.D.R. sînt numeroase (vezi tabelul de la p. 523—526).

La un nou-născut care prezintă „detresă respiratorie“, a cărei etiologie nu poate fi precizată din primul moment, se face imediat radiografia toracică și abdominală. Acestea permit precizarea diagnosticului în mai mult de 50% din cazuri. Apoi, după caz, se va trece o sondă fină naso-gastrică; această manevră permite diagnosticul imperforației choanale, atreziei de esofag sau a herniei postero-laterală diafragmatică.

Dacă nu s-a putut preciza etiologia, se va face o radiografie de profil a laringelui și chiar laringoscopie, inspectîndu-se atent regiunea epiglotică; eventual se va recurge și la un tușeu digital bucal.

Aceste manevre, executate fără precipitare inutilă, dar rapid și totdeauna sub administrare de oxigen, permit precizarea diagnosticului etiologic în 90% din cazuri.

Tratament. În vederea unei terapii eficiente, trebuie cunoscute următoarele principii:

— anoxia acută periclitează grav celula nervoasă; de aceea trebuie combătută energic și rapid;

— anoxia induce rapid apariția acidozei metabolice; trebuie combătută de urgență, cu substanțele tampon;

— frigul (răcirea copilului) agravează acidoza;

— orice cauză mecanică trebuie suprimată sau eliminată imediat;

— orice încărcare mai importantă a căilor aeriene cu secreții necesită aspirație;

— aportul caloric, prin administrarea de soluție glucozată 10%, este indispensabil (combate și eventuala hipoglicemie).

Pentru o conduită terapeutică eficientă, se impune stabilirea „bilanțului biologic“, prin determinarea pH-ului sanguin, a pCO_2, a pO_2 și BE (Bases excess — excesul de baze), la orice nou-născut cu sindrom de detresă respiratorie.

Oxigenoterapia se va aplica de îndată sub presiune pozitivă continuă. Atîta timp cît nou-născutul este cianozat, nu există pericolul fibroplaziei retrolentale. Oxigenul va fi totdeauna umidifiat, pentru a nu accentua mai mult uscăciunea căilor respiratorii.

Corectarea acidozei metabolice. Acidoza trebuie corectată urgent și prioritar cu soluții tampon: THAM sau soluție de bicarbonat de sodiu. Bicarbonatul de sodiu în soluție semimolară, 4,2% este preferat de unii autori, deoarece ar fi mai puțin agresiv pentru endoteliul vascular, iar riscul de a antrena hipoglicemia sau pauze respiratorii ar fi mai redus: alții preferă THAM (lipsit de

Cauză	Diagnostic	Tratament
Atrezia sau imperforaţia bilaterală a choanelor nazale	— D.R. imediată — Jenă respiratorie cu tiraj — Respiraţia bucală asigură ritmul respirator normal — Mucozităţi groase în fosele nazale — Faringele nu se colorează după instilarea nazală de albastru de metilen — Cateterismul nazal este imposibil, sonda fiind oprită de obstacolul membranos sau osos	— Instalarea unei sonde Mayo — Alimentaţie prin gavaj — Repermeabilizare secundară (chirurgicală)
Sindrom Robin Pierre (vezi acest sindrom)	— Hipoplazia maxilarului inferior (micrognaţie) — Retrognaţie — Fisură palatină — Glosoptoză ; căderea limbii îndărăt determină crize de cianoză şi tiraj	— Decubit lateral sau ventral, pentru evitarea glosoptozei — Canulă Mayo — Fixarea limbii la buza inferioară — Traheostomie (la nevoie) — Alimentaţie prin gavaj sau folosirea de tetine foarte lungi şi moi
Chist al bazei limbii (chist al extremităţii inferioare a tractului tireoglos) ; chist buco-faringian	— D. R. moderată — Ţipăt răguşit — Stridor inspirator (caracteristic) — Tuşeul digital constată o tumefacţie fermă renitentă, înapoia V-ului lingual	— Intubaţia dificilă — Traheostomie la nevoie — Extirparea chistului
Obstacole în regiunea laringo-epiglotică : — paralizii bilaterale ale coardelor vocale, de cauze variate : traumatice, compresiuni tumorale etc. ; — tumori ; — strictură malformativă	— D. R. imediată sau secundară, moderată ca intensitate — Dispnee laringiană — Laringoscopie directă	— Intubaţie sau traheostomie
Guşă congenitală voluminoasă	— D. R. apare la naştere sau din primele zile, cu pericol de asfixie iminentă — Tumoarea vizibilă	— Hiperextensia capului — Intubaţie la nevoie — În formele uşoare tratament cu tiroxină — Rezecţia tiroidei, în formele asfixiante — Traheostomia nu este indicată
Comunicare (fistulă) esotraheală, cu sau fără atrezie de esofag	— De la naştere apare tuse şi hipersalivaţie — Sindrom de suferinţă respiratorie (tuse, asfixie, cianoză) după tentativa de hidratare — Crize de asfixie cu cianoză	— Ortostatism — Aspiraţia secreţiilor — Interzisă orice tentativă de hidratare per-orală — Intervenţie operatorie imediată

continuare tabel

Cauză	Diagnostic	Tratament
	— Raluri bronhopulmonare — Sonda se oprește în esofag (control radiologic) — Radiografia abdominală pe gol certifică absența aerului în stomac și în intestin (în atrezia de esofag)	
Malformații traheale congenitale grave: stenoză; traheomalacie	— D. R. precoce, severă — Bronhoscopie — În traheomalacie se asociază și moliciunea cartilajului urechii (lobul și pavilionul sînt moi, flaște)	— Traheostomie, urmată de intubație prelungită — Antibiotice, pentru profilaxia infecției bronhopulmonare
Hernia diafragmatică congenitală (cu migrarea viscerelor abdominale în cavitatea pleurală, prin orificiul posterolateral Bochdaleck)	— D. R. de la naștere, sau imediat post-natal, cu cianoză intensă — Cord deplasat (clinic și radiologic) hernia fiind în 75%—85% din cazuri în stînga — Abdomen supt, excavat — Radiografia toracoabdominală: dextrocardie; imagini policiclice în cîmpul pulmonar, cu deplasarea mediastinului; abdomen „opac" etc.	— Intervenție imediată — Corectarea acidozei metabolice — Se interzice respirația artificială manuală sau „gură la gură"

II. CAUZE MEDICALE SAU MEDICO-CHIRURGICALE

A. *Cauze frecvente, majore* Sindromul membranelor hialine (detresa respiratorie idiopatică) (vezi acest sindrom)	— Interval liber de 1—2 ore (perioada de latență inițială) — Instalarea progresivă dar rapidă a D. R. — Radiografia pulmonară caracteristică dar cu aspect variabil, stadial	— Corectarea acidozei cu THAM sau cu soluție de bicarbonat — Perfuzie ombilicală cu soluție de glucoză și soluții electrolitice
Inhalare amniotică prin inundare bronhoalveolară cu lichid amniotic	— Anamneza indică adesea: sarcină prelungită; travaliu prelungit și/sau distocic, cu lichid amniotic meconial — Lipsește de obicei intervalul liber — D. R. moderată — Raluri umede pulmonare, relativ numeroase — Radiografia pulmonară indică opacități nodulare grosolane, neregulate, uni- sau bilateral și uneori chiar zone de atelectazie	— Aspirație traheobronșică (se obține un lichid amniotic meconial) — Corectare metabolică — Antibiotice — Tonicardice — Steroizi corticosuprarenali (cu rezerve)

continuare tabel

Cauză	Diagnostic	Tratament
Infecţie neonatală bronhopulmonară, virotică sau microbiană (mai grave sînt stafilococia pulmonară şi bronhopneumonia cu germeni gram negativi)	— Din anamneză rezultă că: membranele sînt rupte de mai mult de 24 de ore; infecţii materne transmise transplacentar; manipulări excesive în scopul reanimării — D. R. apare la un interval variabil după naştere — Adesea bolnavii prezintă un sindrom toxiinfecţios cu icter, splenohepatomegalie, elemente hemoragice; febra poate lipsi, sau chiar hipotermie — Leucocitoză sau leucopenie — Radiografia pulmonară evidenţiază procesul pulmonar sau/şi pleural	— Antibiotice (ampicilină + kanamicină) eventual în funcţie de antibiogramă — Corectarea acidozei metabolice — Tonicardiace la nevoie — Supraveghere şi protezare respiratorie — Oxigenoterapie
B. *Cauze rare*		
Sindromul Wilson şi Mikity (emfizemul pulmonar bilateral al prematurilor) (vezi acest sindrom)	— Debut la 1—6 săptămîni după naştere — D. R. progresivă, gravă — Radiografia pulmonară este caracteristică: bilateral şi simetric se constată o infiltraţie nodulară sau reticulară şi emfizem, mai ales bazal	— Combaterea acidozei — Oxigen; reanimare respiratorie — Tonice cardiace (la nevoie) — Antibiotice intensiv — Corticoterapie — Alimentaţie parenterală sau gavaj (după 24—72 de ore)
Pneumonia interstiţială descuamativă	— Interval liber 2—3 săptămîni — D. R. severă cu tahipnee şi cianoză, care se accentuează progresiv din cauza leziunilor capilare pulmonare — Radiografia pulmonară arată opacităţi reticulo-nodulare, bilaterale, fine şi difuze, simetrice — Evoluează uneori spre fibroză pulmonară (sindrom Hamman-Rich, vezi acest sindrom)	— Corticoizi suprarenali — Antibiotice (în caz de infecţie supraadăugată) — Oxigen, la nevoie — Tonicardiace, la nevoie
Hemoragie intrapulmonară	— D. R. moderată pînă la severă, cu apariţia variabilă în timp — Hemoptizii (inconstante); — Alte manifestări hemoragice; neurologice, cutanate, digestive etc. — Anemie intensă, confirmată hematologic — Radiologia pulmonară evidenţiază unele modificări, dar cu imagini nespecifice; aspect reticulogranitat pulmonar, opacităţi nodulare; opacifierea omogenă a unui hemitorace	— Tratamentul bolii hemoragice — Oxigen, pentru a combate hipoxia anemică — Antibiotice (profilaxia infecţiilor bronhopulmonare)

continuare tabel

Cauză	Diagnostic	Tratament
Pneumotoraxul nou-născutului	— Apare de obicei secundar unei manevre agresive de reanimare (intubaţie; respiraţie asistată; chiar respiraţie „gură la gură"), mai ales la prematuri — Interval liber, variabil după naştere pînă la apariţia detresei respiratorii; apare apoi dispnee cu polipnee şi cianoză foarte intensă, rapid progresivă; agitaţie extremă — Bombarea toracică sau sternală, asimetrică, cu ampliaţie toracică diminuată — Radiografia confirmă diagnosticul clinic	— De obicei retrocedează spontan — La nevoie: oxigen, exuflarea aerului — Antibiotice pentru profilaxia infecţiilor
Pneumomediastinul neo-natal	— Simptome de pneumotorax — Emfizem subcutanat cervical (foarte important pentru orientarea diagnosticului)	— Ca în pneumotoraxul neo-natal
Chilotorax neo-natal	— D. R. este intensă şi precoce — Radiologic se constată semne de deplasare a mediastinului (lichidul este mai ales în dreapta) — Puncţie pleurală	— Evacuarea lichidului chilos prin puncţie pleurală (repetată la nevoie)
Piopneumotorax stafilococic	— Antecedente stafilococice, atît la mamă cît şi la nou-născut — Sindrom de insuficienţă respiratorie acută, gravă — Radiografia pulmonară poate preciza diagnosticul — Puncţia pleurală pozitivă	— Antibioterapie intensivă — Evacuarea lichidului prin puncţie pleurală, după care se practică spălătură pleurală şi instilare de antibiotice local — Pleurotomie cu drenaj sau sifonaj
Tusea convulsivă	— Chinte de tuse cu asfixie — Apnee; stop cardiac	— Antibiotice — Ventilaţie artificială
Tetanosul neo-natal	— Condiţii neigienice la naştere — Trismus — Contracturi	— Ventilaţie artificială — Tratamentul infecţiei tetanice

riscul de a determina hiperosmolaritate prin aport de ioni Na^+). Există autori care preferă să înceapă cu bicarbonat de sodiu, rezervînd THAM pentru cazurile în care, neputînd utiliza ventilaţia asistată, există hipercapnee accentuată. Calculul necesarului de substanţă tampon se face pe baza datelor furnizate de determinările prin micrometoda Astrup.

Aportul glucidic. Pentru combaterea dezechilibrului nutriţional şi energetic celular se instalează o perfuzie lentă (într-o venă epicraniană) de soluţie glucoză 10%, 60 ml/kilocorp/zi. Unii autori preferă levuloză.

Combaterea hipotermiei se va face prompt şi eficient, deoarece se ştie că hipotermia măreşte nevoile de O_2 şi agravează acidoza ; rezultă de aici necesitatea folosirii incubatorului.

Intubaţia endotraheală este indicată ori de cîte ori se suspectează inundarea căilor aeriene prin lichid amniotic. De asemenea se va folosi atunci cînd se constată semne de epuizare respiratorie (pauze respiratorii) ; accese de bradipnee ; neregularităţi ale ritmului respirator ; cînd cianoza persistă, chiar sub administrare de oxigen.

Ventilaţia artificială. Copilul va fi protezat respirator numai atunci cînd este incapabil de a-şi asigura singur ventilaţia (cînd este epuizat sau pe punctul de a fi epuizat). Aceasta necesită „respiraţie asistată“, supravegheată de o echipă de lucru, într-un centru de reanimare respiratorie, dotat corespunzător.

Transfuzia de sînge, efectuată precoce la nou-născutul cu S.D.R., pare să-şi justifice rolul său binefăcător, contribuind la combaterea hipoxiei, la corectarea tulburărilor hidroelectrolitice şi acidobazice şi totodată la realizarea unui aport nutritiv şi energetic exogen, într-un moment critic pentru nou-născut.

În scop profilactic, Dluholucky S. şi colab. (1972) recomandă administrarea de corticosteroizi la mamă, înaintea naşterii, atunci cînd fătul poate prezenta un risc crescut, determinat de suferinţa maternă în timpul sarcinii.

Bibliografie

1. GOLDIŞ GH., BUCŞA V., CĂRNARU S., RUSEI A. — Pneumopatiile interstiţiale la copil, Ed. medicală, Bucureşti, 1962, 279.
2. HUTCHINSON J. K. — *J. Pediat.*, 1964, 33, 953.
3. ROSSIER A. — *Conc. Méd.*, 1969, 13, 2 675.
4. REYNOLDS E. O. R. — *J. Pediat.*, 1970, 2, 202.
5. RUSU O., IORGULESCU M. — *Pediatria* (Bucureşti), 1971, 6, 481.
6. CLEMENTS J. A., PLATZKER A. C., TIERNEY D. F., HOBEL C. J., CREAZY R. K., MARGOLIS A. J., THIBEAULT D. W., TOOLEY W. A. — *N. Engl. J. Med.*, 1972, 286, 1 077.
7. BROWN E. G., KROUSKOP R. W., MC.DONNEL F. E., SWEET A. Y. — *J. Pediat.*, 1975, 87, 1 133.
8. LEROUX B., DROULLE-BERTIGNON C., POTRON G., FERRAND O., MESMIN F. — *Ann. Pédiat.*, 1976, 23, 2, 89.
9. DLUHOLUEKY S., BABIC J., TAUFARI I. — *Arch. Dis. Child.*, 1976, 51, 6, 420.
10. DEMARQUEZ L. J., BATTIN R. J., GALPERINE I. R., ALLAIN D., MARTIN CL. — *Nouv. Presse Méd.*, 1977, 6, 6, 439.
11. FRANCONAL C., RELIER P. J., THERAIN F. — *Arch. Franç. Péd.*, 1977, 34, Suppl. II, 83.
12. RETBI M. J., ALLEMAN C. M., PILLOT M., DAYRAS C. J., CAILLEZ M., GENEST P. — *Nouv. Presse Méd.*, 1978, 7, 15, 226.

Sindromul de malabsorbţie digestivă*

„*Sindromul de malabsorbţie digestivă*“ (S.M.D.) — mai bine studiat şi individualizat în ultimele două decenii — reprezintă consecinţele unui deficit de absorbţie, de cele mai multe ori intestinală (excepţional şi/sau gastrică), a diferitelor substanţe nutritive : proteine, grăsimi, hidrocarbonate, substanţe minerale, vitamine, apă.

---

* de conf. dr. docent V. Petrescu-Coman.

Deficitul de absorbţie poate fi limitat la o singură substanţă ; de cele mai multe ori însă, priveşte concomitent mai multe sau chiar toate substanţele nutritive (malabsorbţie intestinală globală).

Di Sant'Agnese defineşte sindromul de malabsorbţie ca „o ineficienţă în transferul prin mucoasa intestinală a uneia sau mai multor substanţe nutritive, ducînd la pierderi în fecale ce depăşesc valorile normale“.

Tehnici noi de investigaţie utilizate azi — testele de încărcare, studiul histoenzimologic şi histopatologic al prelevatului obţinut prin biopsia intestinală, electroforeza şi imunoelectroforeza proteinelor şi lipoproteinelor — pot da indicaţii utile privind etiopatogenia, diagnosticul şi stadiul de evoluţie al afecţiunii.

Consecinţa deficitului de absorbţie este apariţia *„sindromului de malabsorbţie“*, manifestat clinic esenţial prin triada : diaree cronică nespecifică, de obicei cu steatoree + sindrom pluricarenţial, manifestat clinic diferit, în funcţie de carenţa nutriţională respectivă + tulburarea creşterii (hipotrofie).

Deoarece tulburarea absorbţiei grăsimilor este aproape constantă şi pe prim plan, manifestîndu-se clinic prin eliminarea crescută de grăsimi în fecale — care au un aspect caracteristic — a determinat pe unii autori să-l denumească *„steatoree“* sau *„sindrom sprue“*.

Simptomatologie. Sindromul de malabsorbţie intestinală se manifestă la copii, de obicei după vîrsta de 3 ani, prin :

1. Diaree cronică cu steatoree. Scaunele sînt abundente cantitativ, spumoase, grăsoase, lucioase, de culoare alb-gri, cu consistenţă păstoasă sau lichidă. Dar prezenţa diareei nu este absolut obligatorie ; de multe ori, cantitatea şi consistenţa scaunelor poate fi normală.

Diareea, cînd există, este însoţită adeseori de balonare, de eliminare de gaze şi uneori de colici.

2. Manifestări pluricarenţiale.

Pielea capătă un aspect pelagroid, fiind pigmentată, mai ales în porţiunile descoperite (pigmentaţia este legată de carenţa vitaminică A şi PP sau/şi de insuficienţa corticosuprarenală).

Glosita este frecventă. Limba este roşie, depapilată ; adeseori se asociază stomatită aftoidă sau ragade, simptome determinate de carenţa vitaminică (mai ales B_2, B_6 etc.).

Anemia este regula. Poate fi :

— hipocromă cu microcitoză produsă prin perturbarea absorbţiei fierului, prin carenţă protidică sau de vitamină B_{12} ;

— hipercromă cu megaloblastoză, produsă prin carenţă de vitamină B_{12} sau de acid folic.

Edemele sînt datorate carenţei protidice sau/şi tulburărilor electrolitice, secundare diareei.

Spasmofilie sau chiar crize tetanice, determinate de carenţa de calciu.

Hemoragii, legate de hipoprotrombinemie, prin carenţa de absorbţie a vitaminei K.

Semne de hipokaliemie : distensie abdominală : ileus ; crampe ; astenie ; tendinţă de colaps ; nefropatie hipokaliemică.

Simptome nervoase de tip polinevritic (prin carenţa de vitamină B_1), uneori şi tulburări psihice.

Alterarea stării generale : anorexie ; apatie ; astenie ; hipotonie accentuată ; caşexie, cu balonare abdominală puternică contrastînd cu „topirea“ adiposo-musculară.

Hipotrofie, prin oprirea sau întîrzierea creşterii staturale ; curba ponderală poate marca coborîri şi ascensiuni succesive, în legătură cu retenţia de lichide în intestin şi cu apariţia edemului dar în final, plafonarea curbei ponderale este regula.

Sindromul de malabsorbţie poate fi bănuit atunci cînd tulburările în absorbţia intestinală sînt multiple şi intense, astfel încît sindromul clinic, cu manifestările lui, determinate de absorbţia defectuoasă a grăsimilor, aminoacizilor, vitaminelor, mineralelor şi electroliţilor, este net evident.

Este posibil ca sindromul să fie exprimat clinic parţial, în funcţie de malabsorbţia uneia sau alteia din substanţele nutritive.

Posibilitatea existenţei unui sindrom de malabsorbţie este de luat în consideraţie la bolnavii cu diaree cronică, prelungită sau recidivantă, cu scaune voluminoase, cu sau fără steatoree şi la bolnavii cu stare de malnutriţie (distrofie ; hipotrofie ; hipovitaminoză etc.) de cauză neprecizată.

Diagnosticul este mai puţin sugerat de tabloul clinic cînd malabsorbţia nu se însoţeşte de diaree iar simptomele prezentate de bolnav pot fi atribuite unei patologii carenţiale.

Examenele de laborator sînt cele care pot preciza diagnosticul malabsorbţiei intestinale. De o deosebită importanţă sînt examenele biochimice care cercetează absorbţia intestinală. Ele se bazează în primul rînd pe constatarea existenţei steatoreei, care este considerată ca expresia cea mai constantă a tulburărilor de absorbţie intestinală. Detectarea steatoreei se face prin : a) examenul macroscopic al fecalelor (abundente, cu aspect grăsos, lucios, culoare cenuşie-argintie, miros rînced pătrunzător, care denotă exces de acizi graşi liberi) ; b) examenul microscopic al scaunelor, cu coloraţie specială pentru grăsimi ; c) dozarea lipidelor în fecale ; o cantitate de peste 5 g/24 ore, denotă o pierdere exagerată.

Studiul absorbţiei grăsimilor se efectuează prin : *a)* coeficientul de absorbţie al grăsimilor ; *b)* determinarea carotenului sanguin ; *c)* testul de absorbţie al lipiodolului prin determinarea în urină a iodurilor, după ingestia de grăsimi iodate ; *d)* testul cu trioleină marcată ; *e)* cercetarea raportului dintre cantitatea de acizi graşi ingeraţi şi eliminaţi prin fecale.

Studiul absorbţiei hidrocarbonatelor se face prin : *a)* teste de încărcare cu dizaharide (lactoză, zaharoză, izomaltoză, maltoză) ; *b)* cercetarea absorbţiei intestinale a glucidelor la administrarea perorală de glucide (zahăr etc.) şi la administrarea de D-xiloză ; *c)* măsurarea activităţii dizaharidozelor în mucoasa duodenală (în punctatul obţinut prin biopsie).

Studiul absorbţiei proteinelor are o importanţă minoră, deoarece în majoritatea stărilor de malabsorbţie, tulburările în absorbţia proteinelor sînt mai reduse decît ale lipidelor şi glucidelor. Se utilizează ca teste : *a)* determinarea bilanţului azotat ; *b)* testul de încărcare cu aminoacizi.

Studiul absorbţiei unor factori necesari hematopoiezei (vitamină B_{12}, acid folic, fier) se efectuează prin „teste" specifice, deosebit de dificil de realizat tehnic.

Studiul electroliţilor sanguini. În special în steatorea idiopatică (celiachie), malabsorbţia electroliţilor este constantă, chiar în lipsa diareei ; absorbţia de Na este mai tulburată decît a K.

În mucoviscidoză, determinarea Na, Cl şi K în sudoare, constituie cel mai bun test-diagnostic.

Studiul intoleranţei la anumite principii elementare se efectuează prin : *a)* suprimarea glutenului (făină de grîu ; griş) din alimentaţie pe o perioadă de observaţie, urmate de reintroducerea lor ; *b)* suprimarea selectivă a dizaharidelor, cu introducerea lor izolată pe o perioadă de observaţie. În ambele cazuri fenomenele morbide (diareea) dispar la suprimare şi reapar la reintroducerea glutenului sau dizaharidului în alimentaţie ; *c)* testul de gliadină are aceeaşi valoare în sindromul celiac, ca şi „testul sudorii" în mucoviscidoză.

Orientativ însă, efectuarea unui „minim" de investigaţii de laborator poate furniza date importante, cu atît mai mult cu cît se utilizează analize dintre cele mai obişnuite, uzuale pentru orice laborator de hematologie şi biochimie.

Ele pot evidenţia :

— eliminarea crescută a acizilor graşi în fecale, cu peste 12% faţă de ingestie ;

— hipolipidemie ; hipocolesterolemie ;

— hipoprotidemie, cu hiposerinemie şi modificări ale fracţiunilor alfa$_2$, beta şi gamaglobulinelor ;

— hipokaliemie şi hiponatriemie, determinate de pierderile prin diareea cronică ;

— hipoglicemie ;

— hipocalcemie şi hipofosfatemie, secundare absorbţiei insuficiente, dar şi „fugii" calciului din intestin, odată cu deperdiţia proteică ;

— anemie hipocromă microcitară sau megaloblastică.

Anatomie patologică. Biopsia intestinală şi studiul histologic al mucoasei intestinale (duodenale) permite precizarea etiologiei sindromului (aspect caracteristic în boala celiacă, în timp ce în alte sindroame de malabsorbţie, modificările histopatologice sînt mai puţin evidente sau mai puţin caracteristice) ; totodată permite aprecierea stadiului de evoluţie al afecţiunii şi eficienţa tratamentului. Biopsia intestinală este utilă şi în enteropatia exsudativă, cînd acest sindrom este datorat unor malformaţii congenitale ale vaselor limfatice intestinale.

Studiul histoenzimologic al prelevatului bioptic contribuie de asemenea la precizarea etiologiei sindromului, în cazul unor intoleranţe congenitale la lactoză, zaharoză sau fructoză.

Fiziologia normală şi patologică a absorbţiei digestive

Pentru a fi utilizate de organism, substanţele nutritive ingerate suferă la nivelul tractului digestiv două procese : *digestia,* care prin degradare chimico-enzimatică le face asimilabile şi *absorbţia,* care le transferă în circulaţie.

În consecinţă şi sindromul de malabsorbţie se produce prin două mecanisme patogenice, care pot acţiona izolat sau simultan :

1. Prin deficit de digestie (maldigestie) a unor alimente ; fiind incomplet degradate şi neasimilabile, nu pot fi absorbite de mucoasa intestinală normală.

2. Prin deficit (dereglare) în absorbţia propriu-zisă.

Diferenţierea acestor mecanisme este posibilă, prin examene complexe, dintre care, importanţă deosebită au studiul histologic şi enzimologic al prelevatelor obţinute prin biopsia intestinală şi diferitele teste de „încărcare".

Absorbţia, în lumina ultimelor cercetări, se face selectiv, în diferitele segmente ale tractusului digestiv :

— stomacul absoarbe, îndeosebi la nivelul mucoasei antrale, numai cantităţi foarte reduse de apă şi unele minerale ;

— colonul, în special cel ascendent, absoarbe apa şi mineralele ;

— rectul absoarbe în afară de apă, aminoacizi şi glucide simple ;

dar coeficientul de absorbție al acestora este insuficient pentru a constitui un mijloc de alimentație ;

— intestinul subțire joacă rolul principal în absorbția principiilor nutritive ; capacitatea de absorbție variază la nivelul diferitelor segmente, în raport cu structura anatomică și echipamentul enzimatic, existînd o adevărată „specializare regională".

Proteinele ajung în duoden, parțial hidrolizate de pepsina gastrică, sub formă de molecule mari de polipeptide. Ele vor suferi apoi acțiunea enzimelor pancreatice și intestinale — printre care variate și numeroase *dipeptidaze* — pentru a fi complet hidrolizate ; se absorb rapid din intestinul subțire, sub formă de aminoacizi și cantități mici de fracțiuni polipeptidice.

Tulburările în absorbția proteinelor se traduc prin creșterea azotului în fecale, cum este cazul la copii, în special în fibroza chistică a pancreasului (mucoviscidoză).

În boala celiacă, ca mecanism patogenic, în afara teoriei „alergiei" (prin „sensibilizarea" la gliadina din făina de grîu și de orz, la avenina din ovăz sau la o fracțiune a acesteia), cu producere de anticorpi, se presupune și o perturbare enzimatică, prin absența unei enzime (peptidaze), ceea ce ar duce la împiedicarea hidrolizei totale a gliadinei și astfel, la trecerea în circulație a unei peptide toxice pentru organism.

Glucidele. Practic, alimentele aduc copilului ca glucide : 1) *monozaharide* sub formă de pentoze (arabinoză și xiloză din unele fructe), hexoze (glucoză, fructoză, levuloză) și monoze ; 2) *dizaharide* (lactoză, zaharoză, maltoză) ; 3) *polizaharide :* amidon (ca principal aport glucidic), glicogen (care se găsește mai ales în ficat) celuloză și acizii pectici (pectinele). Celuloza și pectinele nu sînt transformate de sucurile digestive, ele servind mai ales ca „lest" pentru bolul alimentar și ca substrat nutritiv pentru flora intestinală de fermentație.

Amidonul și glicogenul sînt hidrolizați aproape complet în lumenul intestinului de către amilaze, în produse finale ca maltoză și izomaltoză.

Dizaharidele (lactoza, zaharoza, maltoza și izomaltoza) vor fi hidrolizate în mică proporție în lumenul intestinului, iar cea mai mare parte, la nivelul microvilozităților celulelor epiteliale, sub acțiunea dizaharidazelor specifice.

Hidroliza enzimatică are ca rezultat eliberarea de oze simple. O proporție de 99,5% din glucidele ingerate sînt absorbite în porțiunea proximală a intestinului subțire, sub formă de oze simple (glucoză ; galactoză ; fructoză) ; cantități foarte mici de dizaharide (lactoză, excepțional maltoză) metabolizate, se pot găsi totuși în urină.

Ozele simple (hexoze) au fost clasificate în două categorii : *1)* unele (zaharuri cu transfer „activ") a căror absorbție este activă ; glucoza și galactoza (transportul activ prin celulele epiteliului intestinal datorîndu-se unor enzime celulare) ; *2)* altele, a căror absorbție este pasivă (printr-un proces de simplă dializă) : fructoza.

Deficitul sau absența enzimelor necesare metabolismului și absorbției glucidelor la nivelul intestinului subțire este de obicei congenitală, realizînd așa-numitele „intoleranțe congenitale" (la lactoză, zaharoză, fructoză etc.), manifestate clinic esențial prin „diaree cronice" sau „recidivante", de obicei fără steatoree și care dispar la suprimarea glucidului respectiv și reapar odată cu introducerea lui. Dar aceste intoleranţe pot fi şi dobîndite, secundare — şi de obicei trecătoare — unor diaree infecţioase, parazitoze intestinale (giardia), toxice (neomicină) sau unor anomalii anatomice (ansă oarbă ; diverticuli etc.).

Grăsimile. În digestia lipidelor intervin :

— stomacul (adeseori, după rezecţia gastrică poate să apară steatoree moderată) ;

— vezica biliară, prin sărurile biliare (în absenţa bilei din intestin, în icterele prin obstrucţie sau în hepatitele grave, apare steatoree) ;

— pancreasul, dar rolul său este minor (grăsimile ar putea fi metabolizate aproape în totalitate, chiar după rezecţia a 80—90% din pancreas) ;

— intestinul joacă rolul principal ; absorbţia lipidelor alimentare scindate (hidrolizate) în gliceroli, acizi graşi, colesterol şi monogliceride se face în intestinul subţire, în special în a doua şi a treia pătrime a lui.

La copil, diareea cronică cu steatoree, ca simptom cardinal al tulburării absorbţiei şi digestiei lipidelor, poate fi datorată :

— unui deficit în digestia lor (frecvent întîlnită în fibroza chistică a pancreasului) ;

— unui deficit de absorbţie a lipidelor normal digerate (cum este cazul în celiachia propriu-zisă şi în sindroamele celiace de diverse etiologii) ;

— eliminării de lipide prin lumenul intestinal (cazul enteropatiei exsudative).

Vitaminele hidrosolubile se absorb în cea mai mare parte în intestinul subţire. Ca şi pentru grăsimi, ileonul terminal are rol principal în absorbţia vitaminei B_{12}. Pentru absorbţia *vitaminelor liposolubile* (A, D, E şi K) şi a carotenului (provitamina A) este necesară prezenţa sărurilor biliare.

Fierul. În duoden şi jejun se face degradarea fierului alimentar în forma feroasă, sub care se absoarbe în porţiunea proximală a intestinului subţire, datorită unui mecanism care reglează absorbţia, în raport cu nevoile organismului.

Calciul şi fosforul sînt absorbite în porţiunea proximală a intestinului subţire.

Vitamina D favorizează absorbţia calciului şi în porţiunea distală a ileonului (unde normal, nu se efectuează).

Sindromul de malabsorbţie digestivă poate să apară în numeroase circumstanţe, pe care le vom prezenta aşa cum le-au sintetizat Cl. şi J. Polonovski (XIX Congres de pédiatres de langue française, Paris, 1963) şi care-şi păstrează şi astăzi valabilitatea.

I. *Malabsorbţie de origine gastrică :*

— sindrom de post-gastrectomie sau gastro-enterostomie (rare la copii) ;

— anemie pernicioasă (Biermer) (excepţională la copiii mici şi la sugari).

II. *Malabsorbţie de origine biliară :*

— obstrucţie congenitală sau dobîndită a căilor biliare ;

— deficit izolat al secreţiei sărurilor biliare (excepţional).

III. *Malabsorbţie de origine pancreatică :*

— fibroza chistică a pancreasului — mucoviscidoza — cauză frecventă de malabsorbţie la copii ;

— pancreatite acute, cronice sau recidivante ;

— hipoplazia pancreasului (cu sau fără lipomatoză) ;

— deficite congenitale şi selective în enzime pancreatice (tripsină, amilază, lipază).

IV. *Malabsorbţie de origine intestinală :*

1. Tulburări congenitale de digestie-absorbţie cu suport „aparent“ biochimic ;

— celiachia propriu-zisă — boala celiacă — cauză frecventă la copii ;

— sindroame celiace cu malabsorbţie, produse prin diferite cauze (giardia ; malformaţii intestinale ; afecţiuni ale ganglionilor mezenterici ; afecţiuni metabolice determinate de carenţe proteice prelungite ; anemii etc.) ;

— sindroame celiace cu intoleranţă la beta-lactoglobulinele laptelui de vacă ;

— steatoreea cu deficit congenital în beta-lipoproteine ;

— diaree (cronică sau recidivantă) prin intoleranţă digestivă la zaharuri ;

— intoleranţa la dizaharide : zaharoză, lactoză, maltoză ;

— intoleranţă la glucide cu transfer intestinal activ : glucoză ; galactoză ;

— intoleranţă la fructoză (levuloză) ;

— deficit selectiv în absorbţia vitaminei B_{12}, acidului folic.

2. Leziuni inflamatorii sau iritative ale intestinului subţire :

— parazitoze digestive (lambliază) ;

— antibiotice utilizate timp îndelungat ;

— micoze digestive ;

— enterocolite subacute ;

— boala Crohn.

3. Leziuni anatomice ale intestinului subţire şi ale pediculului vascular :

— ansa oarbă ;

— diverticuli ; stenoze parţiale (subocluzii localizate) ;

— tromboze vasculare mezenterice.

4. Infecţii întinse ale peretelui intestinului subţire :

— hipodistrofia intestinală (boala Wipple) ;

— limfosarcoame ; boala Hodgkin ; leucoze ;

— pneumatoza chistică a intestinului.

5. Acţiunea unor antimetaboliţi asupra mucoasei intestinului subţire :

— enterita postradioterapică ;

— intoxicaţia cu aminopterină.

6. Tulburări de tranzit :

— diaree acute.

7. Prematuritatea ; imaturitatea.

De dată mai recentă (1970), M. Seligman a descris o nouă formă clinică de malabsorbţie digestivă importantă, cu steatoree.

Clinic, boala se manifestă prin diaree severă cu steatoree, dureri abdominale şi stare progresivă de denutriţie.

Malabsorbţia digestivă interesează proteinele, glucidele şi electroliţii.

Boala este determinată de o anomalie genetică a tiparului după care se formează proteinele, care intră în structura ţesuturilor şi organelor (denumită de Seligmann „boala lanţurilor grele alfa“) cu apariţia în exces a unei proteine patologice izolată electro- şi imunoelectroforetic.

Boala apare în special în populaţia din bazinul Mării Mediterane. Se pare că boala reprezintă o stare precanceroasă, constatîndu-se la examenul ganglionilor şi al mucoasei intestinale, o structură reticulo-sarcomatoasă.

Evoluţia este mortală în 1—4 ani.

Tratament. Tratamentul sindromului de malabsorbţie în general comportă cîteva principii dietetice şi de terapeutică medicamentoasă. Ele constau în :

1. indicații generale, valabile pentru toate stările de malabsorbție ;

2. indicații speciale, variabile, în raport cu etiopatogenia stării de malabsorbție.

1. *Indicații generale.* Se va urmări corectarea stării de malnutriție și a diferitelor tulburări secundare prin :

— reducerea pierderii de calorii : repaus la pat ; evitarea eforturilor și a oboselii ; îmbrăcăminte (înfășare) adecvată ;

— prescrierea unui regim care să reducă steatoreea, să permită ameliorarea (vindecarea) tulburării absorbției intestinale și îmbunătățirea stării de nutriție ;

— administrarea în scop curativ și profilactic de vitamine : A, B_1, B complex, B_{12}, C, D, eventual K ;

— corectarea deficitelor hidroelectrolitice prin administrarea de Ca, P, eventual K și Na (NaCl în soluție fiziologică).

2. *Indicațiile speciale* variază în raport cu etiologia sindromului de malabsorbție, de la caz la caz.

Bibliografie

1. PĂUN R. — Sindromul de malabsorbție. Probleme de actualitate în medicină, Ed. medicală, București, 1961, 159.

2. POLONOVSKI CL., POLONOVSKI J. — XIX Congrès de pédiatres de langue française, Ed. L'Expansion, Paris, 1963.

3. LAMY M., FREZAJ J. — XIX Congrès des pédiatres de langue française, Ed. L'Expansion, Paris, 1963.

4. ROSSI E., ROYER P. — XIX Congrès de pédiatres de langue française, Ed. L'Expansion, Paris, 1963.

5. CONSTANTINESCU C., PETRESCU COMAN V. — *Viața med.*, 1965, 20, 1 369.

6. ȚURCANU L., DUNĂREANU N., SZÜCS E. — Pediatria, București, 1967, 2, 97.

7. BERNARD R., MARIANI P. — *J. Méd. Montpellier*, 1968, 10, 462.

8. DURAND P. — *J. Méd. Montpellier*, 1969, 1, 8.

9. ROGER J., BONNET H. — *J. Méd. Montpellier*, 1969, 1, 10.

10. HOBBS R. — *Proc. Roy. Soc. Med.*, 1969, 10, 982.

11. WEINSTEIN M., SAUNDERS R., TYTGAT N., RUBIN R. — *New. Engl. J. Med.*, 1970, 24, 1 297.

12. SANIELEVICI-MARINOV S., POPESCU MICLOȘAN SP. — *Pediatria*, București, 1970, 4, 325.

13. LAWSON D. — *Arch. Dis. Childh.*, 1972, 47, 1, 2.

14. GILLY R. — *Ann. Pediat.*, 1973, 20, 1, 5.

15. RUSSU G. — Boli și sindroame cu nume proprii. Ed. Junimea, Iași, 1976, vol. II, 410.

16. STEPHAN U. — *Mschr. Kinderherlk.*, 1976, 124, 9, 660.

17. POPESCU V., MIRESCU M., STĂNCULESCU M., BOIU M., POLICARI G., CONSTANTINESCU C., ARION C., PETRESCU TH. C. — *Pediatria* (Buc.), 1978, 27, 2, 13.

18. BALLKE H. E., WIERSBITZKY S., WERNER E. — *Kinderärztl. Praxis*, 1978, 46, 5, 246.

Sindromul icteric al nou-născutului*

Sindromul icteric neo-natal (S.I.N.) constituie încă și astăzi o problemă importantă și pasionantă a peri- și neonatalogiei. Progresele importante realizate în ultimii ani în elucidarea proceselor biochimice, fiziologice și patologice ale metabolismului pigmenților biliari și ale funcțiilor hepatocitului, studiul proceselor enzimatice intraeritrocitare și ale patologiei biochimice a eritrocitului, ca și metodele noi de investigație au permis recunoașterea unor forme etiopatogenice de icter neonatal — pînă nu de mult nediferențiate și neidentificate — cum ar fi așa-numitele „ictere fiziologice prelungite“, unele forme de ictere prin „defect enzimatic eritrocitar“ sau cele prin „tulburări (erori) înnăscute de metabolism“.

---

* de conf. dr. docent V. Petrescu-Coman.

Interpretarea corectă a valorilor bilirubinei serice (directe și indirecte), a urobilinogenului urinar și stercobilinogenului fecal, alături de anamneza corectă (cu atenție la posibilitatea unor cazuri similare familiale, ereditare sau a unor factori mezologici), istoricul apariției și evoluției icterului, examenul somatic complet al bolnavului, unele teste curente, specifice, de laborator, eventual și unele explorări speciale de laborator și radiologice permit, de cele mai multe ori, precizarea cu ușurință a etiopatogeniei icterului.

Pe de altă parte, posibilitățile noi terapeutice — și ne referim, printre altele, la utilizarea „fototerapiei“ cu lumina albastră în unele ictere hiperbilirubinemice sau la luminal (fenobarbital) de curînd introdus în terapia unor ictere, pe lîngă exsanguinotransfuzia ceva mai de mult utilizată — oferă astăzi soluționări favorabile unor cazuri de ictere neonatale, atît imediat, cît mai ales în ceea ce privește sechelele encefalopatiei hiperbilirubinemice.

Cunoașterea mai bună a etiopatogeniei icterelor nou-născutului permite și profilaxia unora dintre ele.

Împărțirea „clasică“ a icterelor neonatale, în ictere prehepatice (hemolitice), ictere hepatice (hepatocelulare) și posthepatice (obstructive) își are încă valabilitatea dar nu ne mai satisface.

Dacă hiperbilirubinemia indirectă (liberă, neconjugată) evidențiază un icter hemolitic (produs de diferite cauze) sau incapacitatea enzimatică (congenitală sau dobîndită) a ficatului de a conjuga bilirubina liberă, creșterea bilirubinei directe și indirecte (conjugate și neconjugate) se poate constata atît în suferința (funcțională sau lezională) celulei hepatice, cît și în unele obstrucții ale căilor biliare (unde de regulă predomină hiperbilirubinemia conjugată), hiperbilirubinemia ca „singur simptom“ nu permite deosebirea precisă a icterelor prin suferința celulei hepatice de icterele prin obstrucția biliară; pentru aceasta sînt necesare și alte investigații.

Considerăm însă clasificarea de mai jos (după Lüders, Thompson și Sademann) ca mai cuprinzătoare, în lumina cunoștințelor patogenice actuale.

CLASIFICAREA ETIOPATOGENICĂ A ICTERELOR NEONATALE (DUPĂ LÜDERS, THOMPSON, SADEMANN, MODIFICATĂ)

I. *Icterul fiziologic*

II. *Ictere patologice*

A. *Hiperproducție de bilirubină*

1. *Hemoliză*:
   - ● Izoimunizare Rh
   - ● Izoimunizare ABO
   - ● Hemoliza autoimună
   - ● Distrofie eritrocitară genetică
     - — Boala Minkowski-Chauffard
     - — Boala Thompson
   - Enzimopatie eritrocitară genetică
     - — Deficit de G_6-P-D
     - — Deficit de piruvat-kinază
     - — Deficit de glutation-reductază
     - — Deficit de 2—3 difosfoglicerază
     - — Deficit de difosfogliceromutază
2. Hiperbilirubinemia hematoamelor „gigante“
3. Hiperbilirubinemia de „șhunt“
4. Hiperbilirubinemia prin obstrucții și malformații intestinale

B. *Tulburarea pătrunderii bilirubinei în hepatocit*

1. Congenitală: — Boala Gilbert
2. Dobîndită, cauze toxice — medicamente
   — hormoni

C. *Tulburarea glicuronoconjugării*

1. Congenitală: — Boala Crigler-Najjar
2. Dobîndită prin:
   - Prematuritate
   - Inhibitori materni
   - Competiție medicamentoasă
   - Hipotiroidie
   - Hipoxie
   - Deficit de glucide
   - Stenoza hipertrofică congenitală a pilorului

D. *Tulburarea excreției bilirubinei*

1. *Tulburare de transport de la hepatocit la capilarul biliar*
   - *a)* Constituțională: (ereditară)
     - Sindrom Dubin-Johnson
   - *b)* Congenitală: (afectare hepatocelulară intrauterină)
     - Sindrom Rotor
     - Infecții virale cu:
       - — virusul citomegalic
       - — virusul rubeolei
       - — virusul coxsackie
       - — virusul herpesului
       - — virusul hepatitic A și B
     - Infecții bacteriene cu:
       - — listerioză
       - — lues
       - — tuberculoză
     - Infecții cu protozoare:
       - — toxoplasmoza
   - *c)* Postnatală:
     - Septicemii; septicopioemii
     - Toxice medicamentoase
     - Sindromul de „bilă groasă"
2. *Tulburare de transport la nivelul căilor biliare intrahepatice*
   - Mucoviscidoza
   - Atrezia biliară intrahepatică
3. *Tulburare de transport la nivelul căilor biliare extrahepatice*
   - Atrezie; malformații; stenoze biliare extrahepatice
   - Dop biliar
   - Pseudochist de coledoc
   - Stenoza hipertrofică congenitală a pilorului (?)

E. *Icterele din erorile înnăscute ale metabolismului hidraților de carbon*:
- Galactozemia
- Intoleranța ereditară pentru fructoză.

Pentru orientarea imediată, se vor reține următoarele:

1. *Icterele care apar în primele 24—36 de ore de la naștere sînt totdeauna patologice: 1)* icterul hemolitic din izoimunizarea fetomaternă Rh sau ABO; *2)* icterul din boala cu incluzii citomegalice; *3)* icterul din boala Minkowski Chauffard; *4)* icterul din boala Thompson (excepțională); *5)* icterul din leucemia congenitală (excepțională); *6)* icterul din hemocromatoza idiopatică familială (excepțională).

2. *Icterele care apar după 36—48 de ore* de la naștere, sînt mult mai frecvente. Cel mai frecvent este icterul fiziologic al nou-născutului. Celelalte sînt ictere patologice și recunosc etiopatogenii variate și multiple, necesitînd investigații adecvate.

I. Icterul fiziologic al nou-născutului

Dintre nou-născuții la termen, un procent însemnat fac icter fiziologic, considerat ca un fenomen al „sindromului de adaptare". Icterul este determinat de o insuficiență tranzitorie a glicuronoconjugării, prin nivel mai scăzut de glucuroniltransferază.

Aproape 100% dintre născuții prematuri fac icter fiziologic, fapt explicat prin insuficiența enzimatică hepatică, devenită regulă la aceștia.

Post-maturii prezintă mult mai rar icter fiziologic; la aceștia — ca și la nou-născuții din sarcini toxice — din cauza alterării funcțiilor placentare, ficatul este solicitat încă din timpul vieții intrauterine, astfel încît la naștere, funcția de glicuronoconjugare are un nivel satisfăcător. Icterul devine evident din ziua a doua sau a treia de viață, din momentul în care bilirubinemia liberă (neconjugată) ajunge la 4 mg%.

Legarea oricît de tardivă a cordonului ombilical, nu favorizează creşterea bilirubinemiei cu mai mult de 1 mg% (Kuntzer), deci nu intervine hotărîtor în producerea icterului.

Bilirubinemia scade rapid, astfel încît la 7 zile atinge 2 mg% iar la 10 zile ajunge la valori normale.

II. Icterele patologice ale nou-născutului

1. *Ictere hemolitice*

Icterul hemolitic prin izoimunizare Rh.

Ruth Darow (1938) a considerat izoimunizarea mamei de către făt drept cauză a eritroblastozei fetale. Ulterior, Landsteiner şi Wiener descoperă, în 1940, antigenul Rh.

Izoimunizarea Rh este, în 98% din cazuri, o izoimunizare anti-D ; izoimunizarea anti-C şi anti-E sînt excepţionale :

Boala se manifestă clinic, la al doilea copil sau la următorii, cînd mama Rh— dă naştere unui copil Rh+. Este posibil să apară iozimunizare chiar la primul copil, dacă mamei i s-a făcut înainte (chiar în copilărie) heterohemoterapie.

Mecanismul izoimunizării Rh este determinat de trecerea transplacentară a antigenului de la făt la mamă, trecerea hematiilor fetale în sîngele matern fiind favorizată în mare măsură de defectele placentei (fiind net accentuată în toxicoza gravidică).

Se stimulează astfel producerea de anticorpi de către limfocitele imunologic competente, capabile să elaboreze globuline specifice adaptate la antigen :

a) anticorpi compleţi, bivalenţi, care au fost identificaţi în fracţiunea IgM (imunoglobulină M) ;

b) anticorpi incompleţi, monovalenţi, identificaţi în fracţiunea IgG. IgM nu traversează bariera placentară, astfel încît fătului nu-i pot fi transmise decît IgG (anticorpi incompleţi), practic singurii responsabili de imunizare.

Titrul anticorpilor anti-Rh la mamă creşte la peste 1/64, dar nu există un paralelism între titrul anticorpilor la mamă şi gravitatea bolii la copil. Astfel, izoimunizarea poate să existe chiar cu un titru mic ; aceasta este cu atît mai posibil, cu cît de obicei se cercetează anticorpii anti-D, în timp ce anticorpii anti-C şi anti-E, deşi pot exista, rămîn nedecelaţi.

Identificarea anticorpilor anti-Rh liberi în serul copilului este excepţională ; de regulă sînt identificaţi numai anticorpii fixaţi pe hematii, prin testul antiglobulinic Coombs, testul fiind practic pozitiv în toate cazurile de izoimunizare Rh (excepţional testul este negativ). Testul Coombs are practic o valoare diagnostică mai mare decît cercetarea Rh la noul născut (întrucît sînt cazuri în care Rh poate fi, pentru o perioadă, fals negativ).

Boala este produsă prin imunohemoliză, în urma conflictului antigen-anticorp, care are loc în organismul fătului, producîndu-se deglobulizare (prin hemoliză), hiperbilirubinemie şi eritroblastoză compensatorie, cu reactivarea focarelor eritropoietice extramedulare.

Bilirubina este eliminată de organismul matern, astfel încît nou-născutul, numai excepţional este icteric de la naştere. În mod caracteristic, icterul apare în primele 24—36 de ore după naştere.

Anoxemia sau hipoxia anemică gravă, determină apariţia leziunilor hepatice, a insuficienţei cardiace şi a edemelor.

Hipoglicemia, constant întîlnită la nou-născut în primele zile de viață, este legată de hiperinsulinemie (hiperplazia insulelor Langerhans), aceasta tot ca o consecință a anoxiei intrauterine.

Posibilitatea apariției leziunilor cerebrale este legată de hiperbilirubinemia cu bilirubină liberă (neconjugată), care determină apariția icterului nuclear, dar și de anoxie și hipoglicemie.

În primele opt săptămîni după naștere există pericolul anemiei secundare la copiii care nu au fost supuși exsanguinotransfuziei.

Tratamentul se bazează pe exsanguinotransfuzie, corticoterapie, fototerapie cu lumină albastră și pe administrarea de fenobarbital.

Întrucît anticorpii din laptele matern nu traversează bariera intestinală a nou-născutului, el va fi lăsat să sugă la sîn (laptele mamei nu trebuie fiert).

Profilaxia este axată în special pe injectarea la gravide, de ser bogat în anticorpi anti-Rh (gamaglobuline anti-D) pe lîngă alte măsuri (transfuzii și heterohemoterapie la fete Rh —, cînd este necesară, numai cu sînge izogrup și Rh—). Procedîndu-se astfel, pentru generațiile viitoare, eritroblastoza va deveni o boală de interes istoric (Diamand, 1970).

Icterul hemolitic prin izoimunizare ABO. Deși frecvența cuplurilor incompatibile atinge 20%, boala se manifestă clinic mult mai rar. Probabil că multe cazuri, manifestate numai ca anemii neonatale, rămîn nestudiate și neidentificate etiologic ; dar aceasta mai ține și de alte cauze :

— trecerea transplacentară a anticorpilor anti-A și anti-B se face cu mai mare greutate (comparativ cu izoimunizarea Rh), ei avînd greutăți moleculare mari ;

— imposibilitatea ca toate gravidele să poată produce anticorpi incompleți ;

— posibilitatea declanșării reacției antigen-anticorp depinde de maturitatea eritrocitelor fetale ; ori, la făt, antigenele globulare A și B sînt incomplet dezvoltate.

În izoimunizarea fetomaternă ABO, simptomele bolii (spre deosebire de Rh) pot apare de la prima sarcină.

Izoimunizarea ABO la prima sarcină poate avea și origine iatrogenă (Wiener, 1960) în sensul că administrarea de ser antitetanic sau de hormoni mamei, în timpul sarcinii, poate stimula formarea anticorpilor alfa sau beta.

Boala se produce numai atunci cînd se sintetizează anticorpi incompleți.

Se manifestă *clinic* prin anemie hemolitică (icterul nu atinge intensitatea celui din izo-imunizarea Rh), *hematologic* prin microsferocitoză (peste 15%) și creșterea fragilității globulare, iar hiperbilirubinemia indirectă nu atinge valorile din incompatibilitatea Rh. Testul Coombs este pozitiv în 10% din cazuri, astfel încît diagnosticul de izoimunizare ABO, este dificil de susținut uneori.

Tratament : transfuzii de sînge izogrup, izo-Rh.

Icterul prin hemoliză autoimună. Se discută posibilitatea existenței de boli autoimune la nou-născuți deși, în general, fătul și nou-născutul sînt imunologic incompetenți.

Icter prin distrofie eritrocitară genetică.

Boala Minkowski-Chauffard apare mult mai rar decît izoimunizarea Rh ca o cauză de icter neonatal, cu debut în primele 24—36 de ore de viață.

Este o eredopatie cu transmitere autosomal dominantă, cu incidență de 1/20 000 nou-născuţi. Pentru diagnosticul acestei forme pledează :

— anamneza (cazuri în familie) ;

— icterul cu debut precoce şi foarte intens ;

— microsferocitoza (care poate lipsi la început) ;

— rezistenţa globulară osmotică scăzută ;

— anomalii ale curbei Price-Jones.

Bilirubina indirectă depăşeşte uneori 12 mg$^{0}/_{0}$, cu posibilitatea apariţiei icterului nuclear (la valori de peste 20 mg$^{0}/_{0}$), necesitînd exsanguinotransfuzie. De regulă hepato- şi splenomegalia lipsesc. Anemia poate lipsi la început, dar reticulocitoza este crescută. Testul Coombs este negativ. Adeseori lipsesc (iniţial) toate semnele hematologice ale sferocitozei familiale Minkowski-Chauffard, ceea ce îngreuiază diagnosticul cu incompatibilitatea Rh — ABO.

Sferocitoza pune probleme de diagnostic şi atunci cînd se asociază cu incompatibilitatea ABO sau cînd există şi posibilitatea unei anemii autoimune.

Uneori diagnosticul de boală Minkowski-Chauffard poate fi precizat numai după vîrsta de 6 luni.

Boala Thompson se apropie de boala Minkowski-Chauffard prin aspectul clinic de hiperhemoliză, dar se deosebeşte prin absenţa sferocitozei şi a fragilităţii osmotice a hematiilor. Este o boală cu transmitere autosomal-dominantă, întîlnită excepţional de rar la copil.

Icterul din enzimopatiile eritrocitare genetice.

Icterul hemolitic (prehepatic) este consecinţa unui deficit enzimatic eritrocitar (enzimopatie eritrocitară congenitală) :

— deficit de glucozo-6-fosfat dehidrogenază (G_6-P-D) ; este forma cea mai frecvent întîlnită la copil ;

— deficit de piruvat-kinază ;

— deficit de glutation-reductază ;

— deficit de 2—3 difosfoglicerază ;

— deficit de difosfogliceromutază (D.F.G.N.).

Icterul poate apărea din prima lună şi este intens ; este totdeauna un icter cu bilirubină liberă (neconjugată).

Icterul poate să apară spontan, dar de cele mai multe ori apariţia lui este provocată de unele medicamente administrate copilului : cloramfenicol ; novobiocină sau neomicină ; nitrofuran, fenacetină ; piramidon ; P.A.S. ; sulfamide (mai ales sulfamide-retard) ; vitamina K sintetică (în doză mai mare de 2,5 mg/zi la nou-născut) ; antimalarice de sinteză. Se mai incriminează : unele substanţe chimice cu care nou-născutul vine în contact ; nitriţii (din apa de puţ) ; naftalină, anilină ; infecţii virotice sau bacteriene.

Printre alte cauze, se mai citează : hipoglicemia ; acidoza ; hipoxia perinatală (care prin ele însile sînt cauză de hiperbilirubinemie la nou-născut).

Cercetări recente au precizat că şi carenţa de vitamină E influenţează capacitatea hematiei de a rezista la agenţi hemolizanţi.

Descoperirea cauzei declanşatoare a hemolizei nu este însă posibilă în toate cazurile.

Deficitul de G_6-P-D (descris de Garson în 1956) — cauza cea mai frecventă a acestor ictere — ar avea o incidenţă de 2—3$^{0}/_{0}$ în populaţia generală. Este o boală genetică iar gena responsabilă de defectul enzimatic intraeritrocitar ar fi legată de cromozomul X. Orice caz de icter neonatal precoce, de obicei grav, apărut brusc, cu hiperbilirubinemie liberă (neconjugată) care nu este datorit nici izo-imunizării feto-materne, nici sferocitozei ereditare Minkowski-Chauffard și nici unui deficit de glicurono-conjugare (legat de faza de adaptare sau de prematuritate) poate fi determinat de deficitul de G-6-P.D. Icterul nuclear poate apare, ca o complicație relativ frecventă a acestei boli.

La apariția icterului, în afara deficitului în G-6-P.D., intervin, probabil și alți factori (deficit enzimatic leucocitar ; deficit enzimatic hepatic).

Diagnosticul se orientează pe date anamnestice și se precizează prin investigații de laborator (dozarea G-6-P.D. intraeritrocitară etc.).

Icterele din hematoamele gigante. În hematoamele gigante ale nou-născutului, datorate traumei obstetricale, se poate produce hiperbilirubinemie (liberă, neconjugată) prin metabolizarea „in situ“ a hemoglobinei, putînd să necesite chiar exsanguinotransfuzie. Aceste ictere sînt totuși excepționale.

Icterele din hiperbilirubinemia de „shunt“. S-a emis ipoteza — posibilitate excepțională — ca unele ictere cu hiperbilirubinemie indirectă să fie datorate unei hiperproducții medulare de bilirubină. Se presupune că posibilitatea existenței unui „shunt“ metabolic între hem și precursorii bilirubinei, s-ar datora celulelor din măduvă, care eliberează „in situ“ încărcătura de hemoglobină precum și transformării acesteia în bilirubină.

Icterele din obstrucții intestinale. Porto a publicat (1959) 50 de cazuri de malrotații și obstrucții intestinale la nou-născut, la care, în 29% s-a notat icter cu hiperbilirubinemie indirectă.

La nou-născuții cu malformațiile arătate, bilirubina eliminată în fecale nu mai este transformată în urobilinogen (datorită lipsei Escherichiei coli și a unor specii de clostridium) ; pe de altă parte este scăzut nivelul de beta-glicuronidază, capabilă să deconjuge bilirubina din scaune. Deci, în condițiile existenței malformațiilor intestinale, bilirubina acumulată în intestin, în loc să se transforme în urobilinogen, este deconjugată (în bilirubină liberă) și reabsorbită. Astfel, crește bilirubina indirectă și apare icterul.

2. *Icter prin tulburarea pătrunderii bilirubinei în hepatocit*

Boala Gilbert (icterul familial nehemolitic) se manifestă de obicei tardiv ; se consideră însă posibil ca multe cazuri să nu fie recunoscute de la început, icterul fiind discret ; incidența sa variază în populația generală, între 2—5%. Chiar cînd devine evident, icterul este variabil, intermitent și se accentuează la oboseală sau la emoții. Sînt caracteristice pentru diagnostic :

— puseuri de icter, de cel puțin 2 ori în 6 luni ;

— hiperbilirubinemie neconjugată (depășește uneori 100 mg/l), bilirubina conjugată fiind normală ;

— urina nu conține nici pigmenți biliari și nici urobilinogen ;

— scaun normal colorat ;

— transaminaze serice și teste hepatice de disproteinemie normale.

Boala ar fi datorată, după unii, deficitului în glicuronil-transferază (ca în icterul Crigler-Najjar, fiind considerat chiar ca o formă „atenuată“ a acestuia) ; după alții funcția de conjugare ar fi normală, dar transportul (pătrunderea) și înmagazinarea bilirubinei neconjugate în hepatocit ar fi tulburate (ca în „icterul juvenil Meulengracht“, care se manifestă însă la adolescență). Este o boală ereditară, transmisă după modul autosomal dominant, cu penetranță variabilă, putînd afecta mai mulți membri ai aceleiași familii.

Cercetări recente permit concluzia că icterul s-ar produce printr-un defect al bilirubinei libere (neconjugate) determinat de un deficit parţial în glucuronil transferază (icter Gilbert tip I) sau deficit parţial al unei proteine Y (icter Gilbert tip II) asociat cu o tulburare de captare hepatică a bilirubinei.

Activitatea glucuronil-transferazei, dozată în vitro, pe un fragment de puncţie-biopsie hepatică, în icterul Gilbert tip I, este redusă cu 25—50% faţă de normal.

Boala avînd o evoluţie benignă, nu necesită tratament.

Dacă totuşi icterul este intens, se administrează fenobarbital, în doză de 0,10—0,20 g pe zi ; în 24—48 de ore de tratament, bilirubinemia scade considerabil iar icterul dispare.

Forma dobîndită a tulburării pătrunderii bilirubinei în hepatocit este excepţională şi poate să apară ca urmare a acţiunii toxice a unor medicamente şi hormoni sau secundar unor mecanisme care acţionează competitiv.

3. *Ictere prin tulburarea glicuronoconjugării*

Boala Crigler-Najjar

Boală ereditară foarte rară, descrisă în 1952, cu transmitere recesivă, este determinată de un deficit congenital total de glucuronil-transferază. Boala Crigler-Najjar este singura formă de icter metabolic grav, prin posibilitatea apariţiei icterului nuclear, ca o complicaţie rapidă şi severă a bolii. Incidenţa sa este relativ redusă ; pînă în anul 1975 se cunoşteau doar 100 de cazuri.

Icterul apare la cîteva zile de la naştere, cu hiperbilirubinemie liberă (neconjugată).

Se descriu două tipuri (după Arias, citat de D. Rouhier şi colab., 1978) :

— Tipul I (adevăratul icter Crigler-Najjar) : Bolnavi cu icter grav, bilirubinemia neconjugată depăşind 100 mg%, fără bilirubină în bilă. Evoluează rapid mortal prin icter nuclear, în cîteva luni sau mai lent, în primul an, prin encefalopatie bilirubinemică cu severe sechele neurologice : atetoză ; paralizii. Nu este sensibil la administrarea de fenobarbital. Tara genetică se transmite autosomal recesiv.

— Tipul II : Bolnavi mai puţin afectaţi, cu bilirubinemie neconjugată între 8—22 mg%, cu o cantitate de bilirubină conjugată în bilă ; evoluează ocazional spre icter nuclear. Răspunde favorabil la administrarea de fenobarbital. Tara genetică, se transmite autosomal dominant.

În tipul I, glucuronil-transferaza este total absentă ; în tipul II, glucuronil-transferaza este redusă iar hiperbilirubinemia indirectă scade la tratamentul cu luminal (fenobarbital) şi fototerapie cu lumină albastră.

Diagnosticul se bazează pe caracterul familial, pe debutul precoce al icterului, pe caracterul progresiv şi pe absenţa semnelor de icter hemolitic sau hepatitic (testele hepatice şi transaminazele sînt normale). Puncţia-biopsie hepatică indică aspectul normal microscopic iar glucuronil-transferaza, dozată în biopsia hepatică, este nulă.

Evoluţia este severă, prin procentul mare de ictere nucleare ce pot să apară la aceşti blonavi, din cauza hiperbilirubinemiei.

Tratamentul se va institui precoce, pentru a se preveni apariţia icterului nuclear prin :

— fototerapie, 10—12 ore pe zi ;

— exsanguinotransfuzii repetate ;

— rășini schimbătoare de ioni ;

— administrare de fenobarbital (la care numai boala de tipul II este sensibilă).

Icterul și prematuritatea. La prematuri, icterul fiziologic este aproape regulă, fiind realizate condițiile apariției și prelungirii lui :

— hemoliza mai crescută (durata de viață a hematiilor fiind mai scurtă, în medie 40—60 de zile) cu producerea unei cantități mai mari de bilirubină ;

— incapacitatea (mai intensă și mai prelungită decît la născutul la termen) de a conjuga bilirubina liberă, cu revenirea mai tardivă (abia la 2—3 săptămîni) la „normal“ a activității glucuronil-transferazei hepatice.

Icter prin inhibitori ai glucuronoconjugării de origine maternă. Inhibitorii glucuronoconjugării, de origine maternă, pot fi transmiși, unii transplacentar, alții prin lapte.

Nou-născutul care are o cantitate redusă de gluconil-transferază, trebuie să conjuge o cantitate relativ mare de hormoni estrogeni, progesteron, metaboliți corticosuprarenali, metaboliți de tiroxină, aduși prin placentă, mai ales în timpul travaliului. Conjugarea hormonilor intră în competiția cu conjugarea bilirubinei (care se va face deficitar) pînă la eliminarea lor, astfel încît apare icter prin hiperbilirubinemie liberă sau icterul fiziologic (în producerea căruia a intervenit un deficit tranzitoriu de glucuroniltransferază, legat de insuficiența hepatică tranzitorie din perioada neontală) se prelungește („icter fiziologic prelungit“).

Astfel, a fost descrisă *hiperbilirubinemia tranzitorie* (Lucey-Arias-Driscoll), caracterizată prin icter intens, prezent din primele zile de viață, cu evoluție scurtă (7—15 zile). Există o predominanță netă a hiperbilirubinemiei indirecte, fără legătură cu alimentația la sîn dar legată de un factor seric matern ce traversează bariera placentară, substanța inhibitorie a glucuronoconjugării fiind un steroid pregestațional.

De asemenea s-au publicat (Aria și Garter) cazuri de icter apărut în a 7-a — a 9-a zi, cu hiperbilirubinemie neconjugată, la nou-născuții hrăniți la sîn. Icterul acesta este datorat eliminării în exces prin lapte, a unui steroid, 3-alfa-20 beta-pregnandiol (care nu este un metabolit normal la om). Icterul apare deoarece acest inhibitor competitiv se suprapune peste capacitatea redusă de conjugare hepatică a nou-născutului. Oprirea temporară a alimentației la sîn duce la normalizarea valorii bilirubinei. Continuînd alăptarea la sîn, icterul se poate prelungi timp de 4—11 săptămîni (pînă ce pregnandiolul dispare din lapte).

Icter prin competiție medicamentoasă. Unele medicamente (cloramfenicol, corticoizi suprarenali etc.) administrate nou-născutului, necesitînd glucuronoconjugare, intră în competiție cu glucuronoconjugarea bilirubinei, prelungind sau agravînd icterul „fiziologic“ neonatal.

Icterul din hipotiroidia congenitală. La nou-născuții cu semne de mixedem congenital, glucuronoconjugarea poate fi alterată de deficitul hormonului tiroidian ; mixedemul „alterează“ metabolismul, ceea ce nu permite evoluția normală a icterului fiziologic, care se prelungește.

Icterul din stările hipoxice. Insuficiența respiratorie acută poate tulbura conjugarea bilirubinei, datorită scăderii cantității de O_2 necesară reacției enzimatice aerobe ; aceasta determină apariția unui icter cu hiperbilirubinemie neconjugată.

Icterul prin deficit de hidraţi de carbon. Aportul redus de glucide la nou-născuţi tulbură glucuronoconjugarea, cu apariţia hiperbilirubinemiei libere.

Nou-născuţii de mame diabetice pot să prezinte hiperbilirubinemie neconjugată cu icter (icter fiziologic „prelungit") datorită posibilităţii ca diabetul mamei să diminue capacitatea funcţională enzimatică a nou-născutului.

Icterul din stenoza hipertrofică congenitală a pilorului. Icterul care poate să apară (excepţional) la nou-născuţii cu stenoză hipertrofică congenitală de pilor, nu este un icter colostatic (datorat comprimării coledocului de oliva pilorică). El s-ar putea explica prin hipoalimentaţie globală şi în special glucidică (ceea ce tulbură sinteza acidului uridindifosfoglicuronic) şi prin alterări grave ale echilibrului acidobazic şi electrolitic, care influenţează nefavorabil funcţiile enzimatice hepatice, adesea şi imature. După pilorotomie şi alimentaţie suficientă, icterul dispare.

Icterul nuclear. Complicaţia cea mai gravă a icterului cu hiperbilirubinemie liberă (neconjugată) este encefalopatia bilirubinică (icter nuclear, kernicterus), care poate apărea cînd bilirubinemia indirectă depăşeşte 18—20 mg%, indiferent de cauza care a determinat-o.

Riscul icterului nuclear este infinit mai mic în cazul acumulării de bilirubină directă (conjugată). *Profilaxia* icterului nuclear poate fi realizată astăzi prin :

— exsanguinotransfuzie, cu scoaterea bilirubinei libere din circulaţie ;

— injectarea de albumină umană, pentru cooptarea bilirubinei libere ;

— fototerapie cu lumină albastră, pentru a realiza fotooxidarea sau dehidrogenarea bilirubinei libere, în urma căreia apare un leucoderivat, care nu este toxic pentru celula nervoasă ;

— administrarea de fenobarbital, ca inductor enzimatic, ce ar stimula mitocondriile hepatice, pentru a sintetiza mai mult glucuroniltransferaza, necesară pentru metabolizarea bilirubinei libere.

4. *Ictere prin tulburarea excreţiei bilirubinei*

Icter prin tulburarea de transport de la hepatocit la capilarele biliare, (defect congenital) : *Sindromul Dubin-Johnson şi Sindromul Rotor.* În ambele sindroame este suspectat un deficit în secreţia canaliculară a bilirubinei care determină hiperbilirubinemie conjugată, exprimată prin episoade icterice benigne şi recurente.

Sindromul Rotor şi sindromul Dubin-Johnson ar reprezenta variante clinice ale aceluiaşi defect congenital al excreţiei bilirubinei conjugate, cu păstrarea integrală a celorlalte funcţii hepatice.

Ictere prin infecţii virotice :

Icterul din boala cu incluzii citomegalice. Infecţia cu virusul citomegalic se face transplacentar. Infecţia precoce (în primele trei luni de sarcină) este teratogenă (asociată cu alte malformaţii diverse) ; infecţia tardivă determină forma generalizată a bolii la nou-născut (de obicei prematur). Diagnosticul bolii generalizate este sugerat de icterul foarte precoce (din primele 24—36 de ore) sau mai tardiv, cu hiperbilirubinemie mixtă : indirectă (legată de o componentă hemolitică) şi directă (legată de afectarea hepatică, uneori şi de o adevărată obstrucţie intracanaliculară biliară). Manifestările hemoragice (purpură şi hemoragii ale mucoaselor) apar de regulă la scurt timp de la debutul clinic.

Examenele de laborator indică : anemie hemolitică cu eritroblastoză (fără semne de izoimunizare) ; polinucleoză moderată ; trombopenie ; perturbarea complexului protrombinei (expresie a atingerii hepatocelulare).

Radiografia craniană poate arăta prezența de calcificări intracerebrale periventriculare (patognomonice !). Diagnosticul etiologic se precizează prin :

— citodiagnostic urinar (prezența de celule cu incluzii citomegalice) ;

— izolarea virusului pe culturi de fibroblaști umani ;

— prin determinări serologice.

Icterul din rubeolă. Rubeola contractată de mamă în primul trimestru de sarcină și transmisă transplacentar poate determina *„sindromul Gregg"* (vezi acest sindrom), caracterizat prin asocierea unor leziuni oculare (cataractă ; glaucom ; microftalmie) cu cardiopatia congenitală și surditate. Atingerea hepatică în cadrul leziunilor evolutive se manifestă prin icter cu debut precoce (din primele 24—48 de ore de viață), cu hiperbilirubinemie liberă și conjugată, hepatosplenomegalie persistentă, urini hipercrome, fecale decolorate, cu semne umorale de retenție biliară, hipercolesterolemie ; creșterea fosfatazelor alcaline și teste hepatice inflamatorii intens pozitive. Nou-născutul este purtător de virus (în faringe ; fecale, L.C.R.) și deci sursă de infecție.

Icterul din boala herpetică. Virusul herpesului poate infecta nou-născutul în timpul traversării filierei pelvigenitale.

Clinic, boala herpetică a nou-născutului poate să se manifeste sub formă septicemică, meningoencefalitică sau icterică (icter cu debut precoce, cu bilirubinemie mixtă, cu semne grave de afectare hepatică) și ca un sindrom hemoragic. Veziculele de herpes la mamă sau la copil sugerează diagnosticul. Mortalitatea este foarte mare.

Icterul din hepatita cu virus A. Este foarte rar. Mama poate fi infectată recent, fapt explicat prin rapiditatea apariției anticorpilor la ea și a transmiterii lor rapide la făt.

Icterul din hepatita cu virus B. Hepatita serică cu virus B, transmisă de la gravidă la făt, este o boală generalizată, cu evoluție fulgerătoare, așa încît fătul moare imediat sau la scurt timp după naștere.

Icterul din hepatita sinplasmică, gigantocelulară. Clinic, se manifestă ca un sindrom colostatic. Histologic, în ficat se constată înlocuirea treptată a hepatocitelor obișnuite prin celule gigante, în care se acumulează particule de bilă. Formarea bilei nu este tulburată, ci numai excreția ei, bila fiind reținută în celulele gigante. De cele mai multe ori boala este produsă de virusul B al hepatitei, dar pot interveni și alți factori nocivi.

Icterul din hepatita cu virus Coxsackie. Diagnosticul este sugerat de prezența icterului asociat la simptomele de miocardită sau de meningoencefalită, fiind confirmat prin identificarea virusului în prelevate viscerale.

Icterele din infecțiile bacteriene :

Icterul din listerioza congenitală. Dacă fătul se infectează transplacentar cu Listeria monocitogenes în a doua jumătate a sarcinii, se naște prematur, bolnav, putînd prezenta pe lîngă alte manifestări clinice (ca cele meningeale) și un tablou septicemic, cu icter și hepatomegalie.

Diagnosticul se precizează prin izolarea agentului patogen din rinofaringe, din sacul conjunctival, din meconiu, sînge sau din L.C.R.

Icterul din luesul congenital

Hepatita din luesul congenital este datorată leziunilor parenchimatoase, eventual şi obstrucţiei canaliculare prin leziunile sclero-gomoase asociate la alte semne de lues (pemfigus palmoplantar, coriză, sifilide cutaneo-mucoase) şi se manifestă prin icter cu hiperbilirubinemie mixtă precoce, hepatosplenomegalie, uneori şi anemie hemolitică şi trombopenie. În orice icter neonatal trebuie exclus luesul, prin reacţiile serologice specifice.

Icterul din tuberculoza congenitală. Hepatita din tuberculoza congenitală (prin transmiterea transplacentară) este excepţională şi manifestă prin icter şi hepatosplenomegalie, concomitent cu granulia pulmonară, alterarea rapidă a stării generale şi evoluţia spre exitus. De obicei boala nefiind diagnosticată, nu este nici tratată la timp.

Icterele din infecţiile cu protozoare :

Icterul din toxoplasmoza congenitală. Toxoplasmoza congenitală apare mai ales cînd contaminarea mamei se face în timpul sarcinii dar boala mamei trece adeseori neobservată. În afară de forma „sechelară" cu leziuni encefalice (microcefalie, hidrocefalie, crize convulsive, calcificări cerebrale periventriculare) există şi forma generalizată, manifestată cu icter de cele mai variate tipuri, de obicei ca icter neonatal prelungit de tip hepatic, însoţit de splenohepatomegalie (cu evoluţie spre ciroză), sindrom hemoragic, anemie trombopenică şi eozinofilie caracteristică.

Diagnosticul se precizează prin : izolarea parazitului (rareori posibil) ; reacţia de fixare a complementului ; reacţia Sabin-Feldmann ; IDR la toxoplasmină ; testul de imunofluorescenţă.

Ictere prin afectare hepatocelulară postnatală :

Icterele din septicemii şi septicopioemii. Germenii diverşi (streptococul, colibacilul, stafilococul auriu, bacilul piocianic, proteus etc.) cu punct de plecare ombilical, cutanat, intestinal, pot determina un tablou clinic septicemic, cu icter intens, cu sindrom hemoragic (hemoragii cutanate şi ale mucoaselor ; hematurie) tulburări neurologice, cianoză, hemoculturile putînd fi pozitive sau negative. Icterul este produs prin leziuni hepatice şi prin hemoliză.

Ictere prin toxice medicamentoase. Unele medicamente pot avea o acţiune toxică asupra celulei hepatice, acţionînd asupra excreţiei biliare, cu producerea unui icter colostatic.

Icterul din sindromul de „bilă groasă". Clasic, sindromul de „bilă groasă" a fost descris ca o complicaţie în anemia hemolitică severă prin izoimunizare Rh, cînd nu se practică exsanguinotransfuzia. Se asistă la transformarea icterului (hemolitic) cu predominanţa bilirubinei indirecte, într-un icter cu creşterea fracţiunii directe a bilirubinei şi aspect clinic de icter colostatic prin obstrucţie biliară, cu apariţia pigmenţilor biliari în urină şi fecale acolice. Astăzi se manifestă tendinţa de a se abandona această entitate clinică pentru multe considerente.

Sindromul a fost denumit de „bilă groasă" datorită prezenţei trombuşilor biliari pe secţiunile histologice. Dar astăzi este dovedit că prezenţa de trombuşi biliari este frecvent întîlnită în orice formă de icter prin „regurgitare", că ei reprezintă efectul tulburării primare legate de excreţia bilirubinei şi nu obstrucţiei, fiind vorba de o incapacitate funcţională a ficatului nou-născutului în excreţia bilirubinei sosită în exces, aşa cum există şi o insuficienţă temporară în glucuronoconjugare.

Mulţi autori consideră azi că ceea ce înainte era încadrat în sindromul de „bilă groasă", sînt mai ales cazuri de „hepatită neonatală" de diferite etiologii (infecțioasă, toxică etc.) inclusiv hepatita cu celule gigante cu virus citomegalic sau hepatita din septicemia cu bacili coli, care au aspect colostatic.

Apariția sindromului după boala hemolitică ar ține de prezența unor leziuni hepatocelulare cu aspect de hepatită toxică, atribuindu-se bilirubinei libere un efect toxic direct asupra celulelor parenchimatoase hepatice, similar cu acțiunea sa asupra nucleilor cenușii de la baza creierului.

În concepția multora, sindromul de „bilă groasă" ar fi de fapt o hepatită neonatală (de diferite cauze) sau o hepatoză colostatică.

Tulburarea de transport la nivelul căilor biliare intrahepatice.

Icterul din mucoviscidoză. Afecțiunea, determinată genetic, este caracterizată prin secreția, de către glandele mucoase, a unui mucus cu o viscozitate excesivă.

Manifestarea anatomoclinică cea mai frecventă la nou-născut este ileusul meconial, dar se poate manifesta și prin afectare hepatică cu icter colostatic, obstructiv, precoce și hepatomegalie secundară, uneori cu evoluție spre ciroză. După Di Sant Aguesse, „în orice icter retențional debutînd în perioada neonatală, trebuie cercetată și posibilitatea etiologică a unei mucoviscidoze, în absența unei alte explicații".

Diagnosticul „intra vitam" de mucoviscidoză se orientează prin „testul sudorii", știind că dozarea Na, Cl și K arată creșteri importante ale acestor electroliți.

Boala nu are tratament.

Icterul din atrezia biliară intrahepatică. Contrar concepțiilor în general admise astăzi, nu se mai consideră de mulți autori, atrezia biliară intrahepatică drept o malformație congenitală a căilor biliare intrahepatice, ci ca fiind secundară unui proces inflamator sau de altă natură, care poate afecta ficatul în viața intrauterină, conducînd la distrugerea canaliculelor și conductelor intrahepatice, gata formate (hepatopatie atreziantă). Anatomic, nu se constată numai aspecte de atrezie biliară intrahepatică completă, ci și existența unor canalicule biliare permeabile, ceea ce explică aspectul clinic și evolutiv al acestor ictere colostatice.

Thompson și Williams au semnalat, în 1970, efectul terapeutic favorabil al fenobarbitalului și în atrezia biliară intrahepatică, activînd favorabil prin creșterea fluxului biliar.

Tulburarea de transport la nivelul căilor biliare extrahepatice.

Icterul din atrezia biliară extrahepatică. Malformația se întîlnește cu incidență variabilă, după diverse statistici, de la 1/5 000 la 1/13 000 din numărul nou-născuților.

Clinic se manifestă prin icter, care devine aparent între a 10-a și a 20-a zi de viață, cînd icterul „fiziologic" ar fi trebuit să dispară. În primele săptămîni de viață, icterul se acentuează progresiv ; concomitent, se constată decolorarea fecalelor, hipercromia urinei (cu pigmenți biliari), hiperbilirubinemia directă (conjugată), creșterea colesterolului și a fosfatazelor alcaline serice.

Fecalele se pot colora intermitent, datorită faptului că pigmentul poate să ajungă în fecale prin descuamarea celulelor intestinale, îmbibate cu bilirubină. După studiile efectuate cu atomi marcați, unii autori consideră colorarea scaunelor ca fiind datorată altor metaboliți ai bilirubinei, în afară de biliverdină și urobilinogen.

Starea generală a bolnavilor este mult timp bună dar ei se distrofiază din cauza lipsei de absorbţie a grăsimilor ; evoluţia de regulă merge spre ciroză hepatică.

Laparatomia în scop diagnostic nu trebuie făcută mai devreme de 1 lună, pentru a se evita o eroare de diagnostic etiologic (icter colostatic din „sindromul de bilă groasă“) dar nici mai tîrziu de 4—6 săptămîni de la emisia scaunelor albe, chitoase şi cînd semnele de hepatită au fost excluse, deoarece după această perioadă se poate constitui ciroza biliară, ireversibilă.

Unii autori (Alagille) consideră că dacă nou-născutul prezintă timp de 15 zile scaune decolorate, se impune intervenţia chirurgicală, deoarece există posibilitatea repermeabilizării unor canale cu obstrucţie reversibilă ; alţi autori sînt de părere să nu se intervină sub vîrsta de 3 luni, lăsîndu-se o şansă de vindecare unor copii atinşi de „sindrom pseudomalformativ“. În caz de dubiu de diagnostic, este mai bine să temporizăm intervenţia chirurgicală într-o colostază neonatală, pînă după vîrsta de 4 luni (cînd hepatitele se vindecă), evitîndu-se astfel să se opereze sindroame colostatice pseudomalformative.

Etapele de diagnostic într-un icter colostatic la nou-născut ar fi următoarele :

— examenul clinic şi explorarea biochimică precoce ajută susţinerea diagnosticului de colostază ;

— biopsia hepatică devine necesară cînd colostaza se prelungeşte ;

— testul cu rose-Bengal radioactiv permite precizarea diagnosticului în 80% din cazuri ; pentru restul de 20% din cazuri, se impune urmărirea clinico-biologică timp de 16 săptămîni.

Creşterea progresivă a bilirubinei directe şi creşterea fosfatazelor alcaline serice, sugerează atrezia biliară extrahepatică. Din contra, dacă în cursul evoluţiei bilirubina directă (conjugată) a avut valori sub 4 mg%, atrezia biliară completă nu poate fi susţinută. În „hepatita neonatală“, după 3 luni de evoluţie (sau chiar înainte), nivelul fosfatazelor şi al bilirubinei scad.

Se sugerează, în general, abţinerea de la explorarea chirurgicală în primele 4 luni, deşi este admis că în afara explorării chirurgicale, precizarea sediului unei colostaze prelungite este o problemă. Colostaza care persistă peste 16 săptămîni, ca şi excreţia fecală scăzută a iodului radioactiv (testul rose-Bengal radioactiv) orientează diagnosticul spre atrezie biliară extrahepatică, fiind indicată colangiografia intraoperatorie, urmată de anastomoza bilio-digestivă, cînd aceasta este posibilă.

Icterul prin dop biliar („bile-plug syndrom“). Reprezintă acumularea de bilă şi de mucus sub forma unui „dop“ în arborele biliar extrahepatic, produsă de cauze diferite.

Simptomele clinico-biologice sînt de icter obstructiv colostatic.

Colangiografia intraoperatorie (devenită necesară în toate cazurile, pentru precizarea diagnosticului) are un efect salutar, acţionînd mecanic la mobilizarea „dopului“ biliar.

Icterul din pseudochistul de coledoc. Este o cauză foarte rară de icter obstructiv la nou-născut.

Diagnosticul, înainte de intervenţia chirurgicală exploratorie, este de obicei imposibil.

Icterul din stenoza hipertrofică congenitală de pilor. Excepţional oliva pilorică ar putea constitui o cauză de icter colostatic, prin presiunea asupra căilor biliare extrahepatice.

Ictere în „erorile înnăscute“ ale metabolismului hidraţilor de carbon.

Icterul din galactozemie. Galactozemia este o enzimopatie congenitală, caracterizată prin imposibilitatea organismului de a metaboliza galactoza (rezultată din scindarea lactozei laptelui) din cauza lipsei de galacto-1-fosfat-uridil-transferază, defect genetic ce se transmite autosomal recesiv. Heterozigoţii sînt detectaţi prin proba de încărcare cu galactoză.

Boala debutează imediat după naştere, odată cu alimentaţia lactată, cu simptome digestive (vărsături, uneori diaree) distrofiere rapidă (prin lipsa aportului glucidic), icter precoce cu creşterea ambelor fracţiuni ale bilirubinei, apoi hepatomegalie, cu evoluţie spre ciroză. Rapid se instalează cataracta şi diferite tulburări psihice.

Diagnosticul se confirmă prin prezenţa galactozuriei şi creşterea galactozemiei, concomitent cu scăderea glicemiei şi prin testul pozitiv de încărcare cu galactoză.

Diagnosticul de certitudine se face prin determinarea cantităţii de galactozo-1-fosfat eritrocitar şi prin determinarea galactozo-1-fosfat-uridil-transferazei (prin metode electrofotometrice).

Tratamentul constă din suprimarea cît mai precoce a laptelui din alimentaţia nou-născutului şi utilizarea în alimentaţie a unor preparate alimentare speciale.

Icter din intoleranţa ereditară pentru fructoză. Denumită şi boala Froesch (descrisă în 1959), se datoreşte unui deficit congenital de 1-fosfat-fructo-aldolază hepatică.

Boala debutează după introducerea în alimentaţie a fructozei (suc de fructe) şi chiar a zahărului (ceai îndulcit cu zahăr ; zahăr în alimentaţia mixtă sau artificială) cu dezgust şi refuzarea acestora. Apar apoi vărsături, transpiraţii profuze şi tremurături (expresie a hipoglicemiei moderate). Frecvent se asociază şi semne de atingere hepatică cu icter şi hepatomegalie (datorate unei hepatoze concomitente) cu scăderea colesterolului esterificat, dar cu teste de floculare negative. Ulterior apare şi o atingere tubulară renală (albuminurie, hiperaminoacidurie, meliturie complexă) însoţite de o scădere rapidă în greutate.

Diagnosticul se face prin :

— depistarea fructozuriei prin cromatografie urinară, concomitentă cu hiperaminoaciduria ;

— testul de încărcare cu fructoză pozitiv.

Diagnosticul de certitudine necesită şi dozarea fructozei şi aldolazei, pe un fragment bioptic hepatic.

Tratamentul constă din suprimarea fructozei (sucului de fructe) şi zaharozei din alimentaţie.

Bibliografie

1. LELONG M., ALAGILLE D. — *Arch. fr. Péd.*, 1959, 5, 577.
2. ARIAS J., PETRON J. B. — *J. Pediat.*, 1959, 2, 338.
3. BRETON A., GOUDENAUD M. — *Péd. (Lyon)*, 1963, 18, 3, 273.
4. BROUGHTON P. M., ROSSIER E. J. — *Arch. Dis. Child.*, 1965, 40, 2, 214.
5. THOMPSON R. P., WILLIAMS R. — *Lancet*, 1967, 3, 517.
6. RUHRMANN J., STÜRMANN E. — *Zeitsch. Kinderheilk.*, 1967, 3, 197.
7. LÜDERS D. — *Päd. Praxis.*, 1967, 4, 571.
8. ALAGILLE D., HABIB C. — *Arch. Franç. Péd.*, 1968, 25, 393.
9. KRAUER-MAYER B., KELLER M. — *Helv. Paed. Acta*, 1968, 1, 68.
10. ALAGILLE D., BORDIE J. — *Arch. franç. Péd.*, 1969, 25, 37.
11. PETRESCU-COMAN V., WEIDENFELD R., CIOFU C. — *Monatsch. Kinderheilk.*, 1969, 6, 297.
12. THOMPSON R. P., WILLIAMS R. — *Lancet.*, 1970, 2, 446.
13. HODGMAN J. E., SCHWARTZ S. — *Ann. J. Dis. Childr.*, 1970, 6, 473.

14. PETRESCU-COMAN V., POPESCU MICLOŞAN SP., BUŞULENGA C., PĂUN F., CIOFU C. — *Pediatria (Buc.)*, 1971, 5, 385.
15. ARIAS I. M. — *New. Engl. J. Med.*, 1971, 285, 1 416.
16. ODIÈVRE M. — *Rev. Prat.*, 1973, 23, 4 975.
17. CECCHI L. P., GOBBI U., MINAK G. — *Minerva Pediat.*, 1976, 28, 25, 1 573.
18. MOROZ S., CUTZ E., WILSON D., KORTSAK-SASS A. — *J. Pediat.*, 1976, 1, 19.
19. MATHIS K. R., ANDRES J. M., WALKER A. — *J. Pediat.*, 1977, 6, 2, 862.
20. OLARIU-UNGUREANU A., CHIVULESCU N., SOCACIU A., ANASTASIU M., MIHU M. — *Pediatria (Buc.)*, 1978, 27, 2, 123.
21. ROUHIER D., DIDAY M. — *Cah. Méd.*, 1978, 3, 29, 1 707.
22. VASILESCU I., POPIAN R., PRODAN P., NEGRUŢIU L. — *Viaţa med.*, 1979, 26, 1, 43.

Sindromul indiferenţei congenitale la durere*

În anul 1932 G. Dearborn descrie tabloul clinic al *„indiferenţei congenitale la durere“*, întîlnit la copilul de orice vîrstă ; ulterior, G. Fanconi (în 1957) completează descrierea iniţială şi o prezintă în forma în care o cunoaştem astăzi.

Sindromul este cunoscut şi sub alte sinonimii : *„analgezia congenitală Fanconi“ ; „analgezia generalizată congenitală“ ; „insensibilitatea congenitală la durere“ ; „indiferenţa înnăscută (congenitală) universală la durere“ ; „indiferenţa congenitală generalizată la durere (Ford-Wilkins)“*.

Simptomatologie. Ogden descrie 5 criterii, pe baza cărora se poate preciza diagnosticul :

1. analgezia generalizată (fără reacţii neurovegetative) la acţiunea unor factori dureroşi ;

2. apariţia analgeziei de la naştere sau imediat postnatal ;

3. absenţa modificărilor reflectivităţii ;

4. absenţa întîrzierii psihice ;

5. absenţa unor alterări histologice ale tegumentelor.

Aceste criterii îşi găsesc corespondenţa în tabloul clinic al sindromului.

Bolnavii prezintă, de cele mai multe ori, începînd chiar din perioada de sugar, următorul tablou clinic :

Manifestări osteo-articulare : fracturi ; liză osoasă la nivelul extremităţilor ; osteocondrite, interesînd în special membrele inferioare ; artropatii, interesînd exclusiv membrele inferioare (asemănătoare întrucîtva cu artropatiile din tabes sau din diabet) ; osteomielită ; hiperlaxitate ligamentară ; luxaţii cronice.

Manifestări cutanate şi mucoase : leziuni şi arsuri ale extremităţilor, cu posibiltatea vindecării cu defect (sechele). Sugarii şi copiii mici îşi muşcă frecvent limba, buzele şi vîrfurile degetelor.

Manifestări neuropsihice : convulsii ; excepţional s-a citat şi întîrzierea dezvoltării psihomotorii.

Manifestări neurovegetative. În unele cazuri s-a constatat că senzaţia de durere este înlocuită cu unele manifestări neurovegetative : transpiraţii ; hiperemia tegumentelor ; accelerarea pulsului ; creşterea tensiunii arteriale ; reacţii pupilare dezordonate.

---

* de conf. dr. docent V. Petrescu-Coman

Diagnostic diferențial. Sindromul indiferenței congenitale la durere trebuie deosebit de :

- — sindromul Riley (disautonomia familială), în care bolnavul prezintă numeroase simptome legate de o distonie neurovegetativă generalizată ; hipoalgezia sau analgezia sînt însoțite de semne osteoarticulare, apropiate de cele ale analgeziei generalizate congenitale ;
- — sindromul Silvermann (sindromul copiilor bătuți) ;
- — osteopsatiroza Lobstein ;
- — siringomielie.

Etiopatogenia este nelămurită. Se pare că este o anomalie genetică, de cauză necunoscută, transmisă după modul recesiv. În numeroase cazuri s-a constatat și caracterul familial (îmbolnăviri frecvente mai ales la frați).

Evoluția și prognosticul sînt severe, datorită complicațiilor infecțioase grave, supraadăugate leziunilor posttraumatice sau prin autoagresiune.

Tratament. Nu există tratament eficient. Se impune însă tratament antiinfecțios cu chimioterapice sau antibiotice, pentru a se combate frecventele și variatele complicații infecțioase.

Bibliografie

1. DEARBORN G. — *J. Nerv. Ment. Dis.*, 1932, 75, 612.
2. FANCONI G., FERRAZZINI F. — *Helv. Paediat. acta*, 1957, 12, 79.
3. THIEMANN H. H. — *Arch. Kinderhk.*, 1961, 16, 55.
4. * * * — Agenda medicală, Ed. medicală, București, 1971, 115.

Sindromul „lentiginoză profuză și cardiomiopatie obstructivă, cu sau fără tulburări de conductibilitate"

Prima descriere a unui caz clinic care asociază lentiginoza difuză cu o cardiomiopatie obstructivă biventriculară aparține, din anul 1968, lui Klaunz. Ulterior sindromul a fost reluat și descris complet, în anul 1970, de către E. J. Moynahan.

Simptomatologie. Lentiginoza cutanată difuză este manifestată sub forma unor numeroase pete pigmentare mici, melanice, uneori chiar lentigo, localizate îndeosebi pe gît, torace, membrele superioare și numai rareori pe față și pe membrele inferioare. La început apar numai cîteva pete pigmentare, care au apoi tendință la extindere.

Cardiomiopatia obstructivă, sub forma hipertrofiei ventriculare, se manifestă clinic prin existența unui suflu sistolic la vîrful cordului și electrocardiografic, prin unde Q și QS profunde, în derivațiile precordiale stîngi. Uneori se constată și o stenoză arterială pulmonară valvulară sau supravalvulară. Alteori, se asociază și hipertrofia musculară stenozantă miocardică în regiunea subaortică sau medioventriculară, cu caracter progresiv ; îmbracă uneori un aspect pseudotumoral, foarte asemănător histologic cu un rabdomiom.

ECG poate constata in unele cazuri și tulburări de conductibilitate intraauriculară și excepțional atrioventriculară.

Inconstant se mai asociază :

- — hiperlaxitate articulară ;

— întîrzierea dezvoltării psihice.

Etiopatogenia nu este precizată.

Sindromul se încadrează în rîndul facomatozelor, cu afectarea concomitentă a tegumentelor și cordului, cu caracter evolutiv ; prin existența și caracterul evolutiv al cardiomiopatiei obstructive, sindromul se aseamănă cu heredodegenerescența spino-cerebeloasă Friederich și cu sindromul Refsum (vezi acest sindrom).

În privința cauzei apariției sindromului, s-a avansat ipoteza existenței unui blocaj enzimatic de origine genetică, la care se asociază o tulburare genetică, în metabolismul substanțelor adrenergice și al melaninei.

Ca și în sindromul L.E.O.P.A.R.D. (vezi acest sindrom), și aici se constată o abundență de terminații nervoase simpatice în endomiocardul acestor bolnavi.

Evoluția și prognosticul sînt nefavorabile datorită caracterului progresiv al cardiomiopatiei, cu evoluție către insuficiența cardiacă ireductibilă.

Tratament specific nu există.

Bibliografie

1. GORLIN R. J., ANDERSON R. C., BLAW M. — *Amer. J. Dis. Child.*, 1969, 117, 652.
2. MOYNAHAN E. J. — *Proc. Roy. Soc. Med.*, 1970, 63, 448.
3. PÉRNOT C., DESCHAMPS J. P., HENRY M., DIDIER F. — *Méd. Infant.*, 1973, 80, 1, 58.
4. PUISAN CH., RISBOURG B., LAUREAN E., REGNET C., VAN POPERINGHE M. — *Méd. Infant.*, 1977, 84, 3, 315.

Sindromul „lentiginoză profuză și tulburări de conductibilitate"

Primul caz descris aparține lui R. J. Walter și colab. în anul 1966 și reprezintă un nou sindrom, caracterizat clinic prin prezența lentiginozei și electrocardiografic prin prezența tulburărilor de conductibilitate.

Simptomatologie.

Lentiginoza constituie semnul clinic evident. Tegumentele prezintă pete pigmentare melanice, la început reduse la număr, dar care cu timpul devin foarte numeroase.

Sînt localizate de predilecție pe tegumentele toracelui, gîtului și membrelor superioare.

Modificări ECG, ce exprimă tulburarea conductibilității intraauriculare sau atrioventriculare (excepțional).

Anomaliile ECG iau aspectul unui bloc de ramură atipic, al unei devieri de ax electric sau a unor modificări ale intervalului P—R.

În rare cazuri s-au asociat și tulburări de ritm cardiac.

Inconstant se mai asociază :

— retinită pigmentară ;

— suflu sistolic ;

— anomalii scheletale minore, diverse.

Etiopatogenia nu este precizată.

Sindromul se încadrează în rîndul facomatozelor, cu afectarea concomitentă a cordului și tegumentelor.

Ca și în alte facomatoze și aici se constată a abundență de terminații nervoase simpatice în endo-miocardul bolnavilor. Explicația acestui fapt nu a fost dată încă.

Tratament specific nu există.

Bibliografie

1. WALTER R. J., POLANSKI B. J., GROTA I. A. — *New Engl. J. Med.*, 1966, 275, 1 220.
2. PERNOT C., DESCHAMP J. P., HENRY M., DIDIER F. — *Méd. infant.*, 1973, 80, 1, 58.
3. PIUSAN CH., RISBOURG B., LAUREAN E., REGNET C., VAN POPERINGHE M. — *Méd. infant.*, 1977, 84, 3, 315.

Sindromul L.E.O.P.A.R.D.

Sindromul descris în anul 1969 de către R. J. Gorlin, R. C. Anderson și M. Blaw reprezintă un ansamblu plurimalformativ, întîlnit atît la copil cît și la adult, în care anomaliile constante întîlnite sînt indicate sub forma unui acrostih și nicidecum nu au legătură cu numele animalului, atît de bine cunoscut. Acrostihul L.E.O.P.A.R.D. rezultă din simptomele caracteristice sindromului (dar în limba engleză).

L entigenes multiples ;
E lectrochardiographie conduction defect ;
O cular hypertelorism ;
P ulmonary stenosis ;
A bnormalities of genitalia ;
R etardation psychic ;
D eafness sensori-neural.

În anul 1971, Pickering completează simptomatologia sindromului cu retardul statural, adăugînd adjectivul „little“ la retardul mintal ; așa încît la litera R, formularea corectă ar fi „Retardation psychic and of grawth“ („little“). Sindromul este cunoscut și sub denumirea de *„sindrom genetic cutanat“* și de *„sindrom cardio-auditiv“*; această ultimă denumire justifică de fapt că din cele 7 simptome cardinale ale sindromului, 3 aparțin lezării celor două organe, cord și ureche.

Simptomatologia. Respectînd ordinea din acrostihul L.E.O.P.A.R.D., acestea sînt :

Lentiginoză cutanată difuză, caracterizată prin numeroase pete pigmentare mici, melanice sau de lentigo, mai numeroase în regiunile gîtului, trunchiului și membrelor superioare. Adeseori se asociază pigmentația cutanată cu „pete de cafea cu lapte“.

Inițial, lentiginoza apare sub forma unui număr redus de pete, care cresc ca număr, odată cu creșterea în vîrstă.

Electrocardiogramă modificată, prin prezența tulburărilor de conducere intraauriculară sau rar atrioventriculară. Anomaliile ECG pot îmbrăca următoarele aspecte :

— bloc parțial anterior stîng al fasciculului Hiss ;

— bloc parțial posterior stîng ;

— bloc bifascicular ;

— bloc auriculoventricular parțial sau excepțional, complet.

Oculare : hipertelorism și uneori și retinită pigmentară.

Pulmonare : stenoza arterei pulmonare. Este discretă clinic, depistată adesea ca un suflu sistolic în focarul pulmonarei.

Procesul stenozant poate fi valvular (rareori), supravalvular sau mixt, neînsoțit de obicei de dilatația poststenotică. De obicei stenoza este puțin strînsă.

Anomalii genitale, mai frecvente fiind hipospadiasul și epispadiasul ; rareori, criptorhidie. În cele mai multe cazuri, se constată și o subdezvoltare a organelor genitale externe.

Retard statural și psihic. Talia este mică ; picioarele sînt scurte și groase.

Întîrzierea psihomotorie este constantă şi diferită ca severitate ; Q.I. variază între 60 şi 80.

Disfuncţie auditivă. Bolnavii prezintă surditate de percepţie şi cu timpul surdi-mutitate.

Inconstant se asociază unele anomalii scheletice :

— torace „în carenă" ;

— falange malformate ;

— spina bifida ; hemivertebre.

În afara formelor complete ale sindromului s-au mai descris şi unele forme incomplete ;

— o formă ce asociază lentiginoza cu anomalii morfologice (statură mică, torace în carenă, hipertelorism) şi surditate congenitală (Koroxenides, 1966) ;

— forma cu lentiginoză, anomalii scheletice şi malformaţii cardiovasculare (Mc Kusick şi Capute, 1968).

Alte forme clinice incomplete ale acestui sindrom figurează, pentru alţi autori, drept entităţi distincte şi apar publicate sub denumirile de *„sindromul petelor de cafea cu lapte şi stenoză pulmonară", „sindromul lentiginoză profuză cu tulburări de conducere cardiacă"* şi *„sindromul lentiginoză profuză, cu cardiomiopatie obstructivă".*

Etiopatogenia nu este precizată. Afecţiunea se încadrează în rîndul facomatozelor, cu afectare concomitentă a tegumentelor, cordului, precum şi a altor funcţii sau organe.

În mod încă inexplicabil, în acest sindrom se constată o abundenţă de terminaţii nervoase simpatice în endo-miocard, datorată probabil (?) unei degenerescenţe spino-cerebrale. Se constată, de asemenea, creşterea considerabilă a catecolaminelor, provocată probabil de hiperactivitatea tirozinazei.

Transmiterea anomaliei ereditare se face după modul autosomal dominant, cu penetranţă crescută şi expresivitate variabilă. S-au publicat cazuri familiale ; în familia bolnavilor există alţi membri care prezintă unele din anomaliile sindromului.

Tratamentul este inoperant.

Numai în cazul stenozei arteriale severe, se indică intervenţia chirurgicală corectoare.

Bibliografie

1. GORLIN R. J., ANDERSON R. C., BLAW M. — *Amer. J. Dis. Child.*, 1969, 117, 652.
2. PERNOT C., WORMS A. M., HENRY M. — *Nouv. Presse Méd.*, 1973, 2, 36, 2 395.
3. PERNOT C., DESCHAMPS J. P., HENRY M., DIDIER F. — *Méd. infant.*, 1973, 80, 1, 45.
4. PIUSAN CH., RISBOURG B., LAUREAN E., REGNET C., VAN POPERINGHE M. — *Méd. infant.*, 1977, 84, 3, 315.

Sindromul lipsei de anticorpi

Cu termenul generic de „sindromul lipsei de anticorpi" (S.L.A.) S. Barandum denumeşte lipsa totală sau scăderea importantă a titrului de anticorpi (AC), deci de gamaglobuline circulante — în speţă de imunoglobuline — manifestată clinic prin apariţia de diferite infecţii bacteriene şi virotice.

Anticorpii sînt globuline apărute în organism sub acţiunea unui antigen (AG). Se ştie astăzi că globulinele constituie suportul anticorpilor. Dar conţinutul noţiunii de gammaglobuline pare să fie mai larg ; nu este încă precizat dacă toate gammaglobulinele sînt imunoglobuline (globuline cu funcţie de anticorp).

Din punct de vedere chimic, gammaglobulinele sînt constituite din diferite combinaţii ale unor lanţuri polipeptidice, legate între ele prin legături bisulfidice — S—S — şi sînt sintetizate sub acţiunea diferitelor instrucţiuni genetice.

Prin folosirea conjugată a electroforezei, imunoelectroforezei, ultracentrifugării şi prin cromatografie, s-au putut evidenţia 3 varietăţi de globuline-anticorpi, reunite sub denumirea de imunoglobuline (Ig), fără a se ţine cont de apartenenţa lor electroforetică şi anume : Ig G, Ig M şi Ig A. Din punct de vedere al apartenenţei electroforetice, se consideră că circa 98% din anticorpi se află în fracţiunea gamma a globulinelor iar restul de 2% în fracţiunile alfa şi beta.

Imunoglobulinele G (corespunzătoare după vechile denumiri fracţiunilor γ G, 7 S, γ 7 S, γ_2 sau γ globuline adevărate) sînt cele mai numeroase Ig şi conţin circa 80% din totalul AC ; ele sînt singurele Ig care pot fi transferate transplacentar de la mamă la făt. Ig G sînt stimulate de infecţia naturală sau de imunizarea artificială cu virusuri, bacterii sau produsele lor. Organismul sintetizează între 15 şi 50 mg/kilocorp/zi, iar concentraţia lor la copil variază între 800 şi 1 000 mg/100 ml ser. Inactivizarea lor se produce lent, după ce au apărut şi s-au menţinut cîteva zile în circulaţia sanguină.

Proprietăţile lor bactericide, deşi importante, sînt totuşi mai reduse decît ale Ig M.

Imunoglobulinele M (după vechea denumire β_2 M, γ_1 M, γ 19 S, γ M) au capacitate bactericidă crescută dar nu sînt capabile să neutralizeze toxinele bacteriene. Ig M, datorită greutăţii moleculare mari (în jurul a 900 000) nu pot traversa placenta aşa încît, la naştere, copilul este practic lipsit de aceste Ig ; aşa se explică rezistenţa scăzută a nou-născuţilor la infecţii bacteriene, produse în special cu germeni gram-negativi. Valorile normale de Ig M la copil sînt de 50—70 mg/100 ml ser.

Imunoglobulinele A (după vechile denumiri β_2 A, γ 1 A, γ 17 S, γ A) sînt prezente atît în plasmă cît şi în secreţia gastrică, salivară, lacrimală, bronşică şi în colostru. Datorită greutăţii moleculare mari, nici ele nu pot traversa bariera placentară ; Ig A au capacitatea de a leza bacteriile în prezenţa lizozimului. Valoarea Ig A totale la copil variază între 50—100 mg/100 ml ser.

Deficienţa în sinteza Ig A determină apariţia unor îmbolnăviri severe şi recidivante : respiratorii, otice, digestive, cutanate.

Faptul că deficienţa de Ig A se complică uneori cu unele boli autoimune demonstrează că anomalia responsabilă de deficitul de sinteză nu se datorează numai limfocitelor B ci şi dereglării cooperării între celulele T şi B, prin aceea că diminuarea limfocitelor T poate fi responsabilă de tulburarea de maturare a limfocitelor B, purtătoare ale Ig A de suprafaţă.

Există 2 tipuri de Ig A :

a) *Ig A serice* cu constantă de sedimentare 7 S ; ele nu conţin decît 10—15% din titrul de Ig A. Şi ele sînt, la rîndul lor, de două tipuri : Ig A_1, reprezentînd 93% şi Ig A_2 reprezentînd doar 7% din totalul Ig A serice ;

b) *Ig A secretorii,* formate din unirea a 2 molecule de Ig A cu tipul structural 17 S.

Nou-născutul nu are în sînge Ig A serice, ele apărînd după circa

20 de zile ; are în schimb Ig A secretorii în lacrimi, salivă (în titru de 17 mg/100 ml).

Imunoglobulinele D nu par să aibă rol de anticorpi iar funcţia lor biologică este încă mult discutată.

Imunoglobulinele E. Din anul 1968, în urma hotărîrii unanime a grupului de experţi O.M.S., s-a stabilit că reaginele sînt Ig E ; deci Ig E sînt responsabile de unele boli alergice, prin hipersensibilitate de tip imediat.

Sistemul imunitar umoral se leagă de rolul primordial al limfocitelor T şi B şi de cuplul macrofage-monocite. Limfocitele T se diferenţiază în timus, sub acţiunea factorilor timici (ele sînt limfocite timodependente). Circa 80% din ele sînt circulante. Ele intervin în diferite procese imunologice şi au diverse funcţii legate de acestea :

— în fenomenul de respingere a grefei de organ ;

— determină starea de hipersensibilitate întîrziată ;

— păstrează memoria imunologică ;

— sintetizează limfokinele (mediator chimic, rezultat din contactul lor cu diferiţi antigeni) ;

— sintetizează factorul chimiotoxic şi factorul de transfer.

Limfocitele B se diferenţiază în măduva osoasă sub acţiunea unor factori încă necunoscuţi (ele sînt limfocitele bursodependente) şi reprezintă 20% din limfocitele circulante.

Ele sintetizează Ig cu sau fără funcţii de anticorp (Ig G, Ig A, Ig M, Ig D şi Ig E) precum şi anticorpii specifici după vaccinări. Sinteza acestor Ig nu este însă posibilă decît prin acţiunea asociată a limfocitelor B şi T.

Alterarea genetică sau cîştigată a sintezei de Ig, manifestată prin lipsa totală sau — de cele mai multe ori — prin scăderea importantă a titrului de anticorpi, se manifestă clinic prin apariţia frecventă şi cu gravitate mare a numeroase episoade infecţioase, determinate de bacterii, virusuri şi fungi. Pe de o parte, lipsa sau scăderea importantă a titrului de imunoglobuline, şi pe de alta receptivitatea crescută la infecţii, constituie caracterele care definesc *„sindromul lipsei de anticorpi“* (SLA).

După H. W. Hitzig (dar cu o singură modificare a clasificării sale, prin adăugarea punctelor IV şi V) în SLA sînt incluse :

I. Forme idiopatice (ereditare sau congenitale).

II. Forme secundare (dobîndite).

III. Forme tranzitorii, ale primei copilării.

IV. Forme cu deficit imunitar variabil.

V. Forme cu deficit imunitar umoral, calitativ.

Trăsăturile comune, din punct de vedere imunologic, ale diverselor stări încadrate în SLA sînt :

— diminuarea aglutininelor naturale : izohemaglutininele (anti A şi anti B) ca şi cel heterofile (antihematii de oaie, de iepure, de cal) sînt constant şi semnificativ scăzute ;

— carenţa de AC antimicrobieni (antistreptococici ; antipneumococici) şi antivirotici (antipoliomielitici ; antigripali) ;

— eşuarea solicitărilor antigenice ; după vaccinările antitetanică şi antidifterică nu apar anticorpi specifici.

Deficitul de anticorpi (imunoglobuline) prezintă aspecte diferite :

— deficit cantitativ, mergînd de la simpla diminuare, pînă la absenţa totală a gamaglobulinelor la electroforeza şi imunoelectroforeza plasmei ;

— deficit calitativ care, la rîndul său, poate fi :

— global, afectînd toate cele 3 Ig principale (Ig G, Ig M, Ig A) ;

— disociat, interesînd în mod separat una sau mai multe Ig.

I. Formele idiopatice ale S.L.A.

Cuprind două tipuri principale de deficit imunologic :

1. Tulburări prin deficit extrem de sever al celor 3 tipuri principale de Ig, hipogamaglobulinemiile cantitative. În această categorie se încadrează :

A. Agamaglobulinemia congenitală tip Bruton.

B. Agamaglobulinemia congenitală cu alimfocitoză „tip elveţian".

2. Tulburări prin discordanţa imunoglobulinelor, denumite „disgamaglobulinemii" sau „hipogamaglobulinemii atipice", în care deficitul interesează numai unele din imunoglobuline.

1. *Hipogamaglobulinemiile cantitative*

A. Agamaglobulinemia congenitală tip Bruton

Această formă clinică a SLA a fost descrisă de către C. O. Bruton în anul 1952, odată cu descoperirea deficitului de gamaglobuline la un copil de 4 ani, care prezenta infecţii pneumococice recidivante. Responsabilitatea directă a deficitului umoral de Ig şi marea sensibilitate la infecţii pe care o prezintă bolnavii cu agamaglobulinemie au fost demonstrate prin proba terapeutică ; tratamentul substitutiv cu gamaglobuline, în aceste cazuri, a dat rezultate imediat, spectaculare.

După descrierea primului caz, numărul agamaglobulinemiilor semnalate în literatură creşte considerabil, ajungînd în anul 1970, la 450 de cazuri la copii şi circa 100 de cazuri la adulţi. Incidenţa bolii este de 1/1 000 000, dar aceasta se poate datora şi faptului că afecţiunea scapă de multe ori nediagnosticată.

Agamaglobulinemia este o anomalie ereditară, putînd atinge mai mulţi membri ai aceleiaşi familii dar cu predilecţie pentru sexul masculin. Transmiterea se face după modul dominant, legat de sex (de obicei mama transmiţătoare nu prezintă nici o tulburare caracteristică). Totodată, existenţa cîtorva cazuri de agamaglobulinemie congenitală întîlnită la fete presupune existenţa celei de a doua căi de transmitere ereditară, după modul recesiv-autosomal.

Clinică. Manifestările clinice apar foarte curînd după naştere, cel mai adesea după 6 luni, cînd scad imunoglobulinele materne transferate transplacentar fătului şi cînd sinteza proprie este încă redusă ; rareori boala apare mai tîrziu, în cursul primului sau celui de al doilea an de viaţă.

Deficitul de Ig G poate fi datorat fie catabolismului exagerat al Ig, fie sintezei lor insuficiente. Bruton consideră că elementul fundamental al acestei anomalii genetice este incapacitatea plasmocitelor de a sintetiza AC (plasmocitele sînt principalele celule formatoare de AC).

Cercetări recente (M. Delire, 1978) susţin că deficitul imun se datorează unui deficit al limfocitelor B (bursale) şi plasmocitelor care descind din ele, în timp ce celulele sistemului timodependent, limfocitele T, macrofagele şi celelalte mecanisme ale imunităţii celulare sînt intacte.

Întregul aspect clinic al afecţiunii este dominat de sensibilitatea la infecţii iar manifestările clinice, destul de puţin caracteristice prin ele însele, pot fi sistematizate astfel :

— *Manifestări respiratorii.* De cele mai multe ori, copiii prezintă episoade bronşitice şi bronhoreice purulente (evocînd dilataţia bronşică), congestii pulmonare sau pneumopatii acute, rareori pleurezii purulente. Caracteristic nu este aspectul clinic al acestor îmbolnăviri, ci repetarea lor. Carlier M. notează la un copil de 9 ani, 30 de episoade infecţioase pulmonare.

Prezenţa bronşiectaziilor la agamaglobulinemiei (circa 17% în formele congenitale şi 30% în cele cîştigate) nu se datorează deficitului de Ig, ci infecţiilor repetate ale căilor respiratorii. În alte cazuri, se semnalează frecvente angine, rinofaringite, sinuzite, otite.

Infecţiile căilor respiratorii şi otice sînt frecvente (aproape de regulă) în agammaglobulinemii şi ele pot rămîne izolate sau se pot asocia cu alte localizări infecţioase ; aceste asocieri şi repetarea lor au mare importanţă pentru diagnostic.

— *Manifestări cutanate,* destul de frecvente la copil : piodermite ; abcese ; rar, erizipel.

În 1967 s-au descris la copiii cu această formă de deficienţă imună, alopecie. Recent, Ipp M. M. şi colab. (1976) confirmă existenţa acestei manifestări clinice şi încearcă să explice prezenţa alopeciei ca fiind datorată unui proces autoimun, bazat pe argumentul că la necropsia acestor bolnavi s-au constatat leziuni de tiroidită tip Hashimoto şi hipoplazia întregului sistem limforeticular din organism.

— *Manifestări digestive,* întîlnite mult mai rar la copil decît la adult, se manifestă ca o enterită acută febrilă ; diaree cronică trenantă, deseori cu apariţia steatoreei.

— *Manifestări osteo-articulare :* supuraţii repetate cu localizări la oasele umărului, şoldului ; uneori hidartroză inflamatorie (mai ales la articulaţiile genunchilor) ;

— *Manifestări neurologice :* rareori apar meningite bacteriene produse de pneumococi sau de hemofilus pertussis.

În toate localizările procesului infecţios, agenţii cauzali sînt, în majoritatea cazurilor, bacterii, în special gram pozitive (stafilococi, pneumococi, mai rar strepto- şi enterococi).

Infecţiile virotice nu sînt nici mai frecvente, nici mai grave la agamaglobulinemici decît la alţi copii ; din contră, unele boli infecto-contagioase ale copilăriei (rujeolă, varicelă, parotidită epidemică) evoluează mai benign.

Micozele — în special moniliazele bucale — sînt frecvente, repetate şi cu tendinţă la extindere.

Infecţiile pulmonare cu pneumocistis carinii — a căror incidenţă creşte în ultimii ani — sînt frecvente şi foarte grave la agamaglobulinemici, evoluînd, în 60% din cazuri, spre deces, în 7 pînă la 15 zile. Ca aspect particular al acestei pneumopatii, este prezenţa dispneei şi cianozei, însă fără febră şi cu semne fizice pulmonare reduse sau absente. Din punct de vedere radiologic, se constată zone mici de atelectazie în ambii cîmpi pulmonari.

Examenul anatomopatologic al copiilor agamaglobulinemici decedaţi evidenţiază, ca aspect caracteristic, hipoplazia ţesutului limfoid. Ganglionii limfatici nu pot fi palpaţi, amigdalele sînt foarte mici ; adenopatiile reacţionale regionale lipsesc, chiar în ţesuturile satelite leziunilor inflamator-infecţioase. Biopsia medulară sau ganglionară arată absenţa totală a plasmocitelor.

Examenul hematologic indică :

— limfopenie, uneori mergînd pînă la dispariţia totală a limfocitelor în sîngele periferic ;

— reducerea importantă a numărului de plasmocite şi mai puţin de limfocite, în măduva hematogenă şi în ganglionii limfatici ;

— imunofluorescenţa membranei limfocitului permite constatarea diminuării proporţiei limfocitelor B purtătoare de imunoglobuline pe suprafaţa lor, în timp ce limfocitele T sînt normale, atît ca număr cît şi ca formă ;

— leucocitoză cu polinucleoză, în puseul infecţios.

Dovada deficitului imunitar, în aceste cazuri, se face prin efectuarea unor *examene de laborator*, dintre care cele mai importante şi mai edificatoare sînt :

— electroforeza serului sanguin prin care se constată absenţa benzii de migrare a gamaglobulinelor ;

— imunoelectroforeza care evidenţiază lipsa totală sau parţială a Ig din serul bolnavilor ;

— ultracentrifugarea şi dozarea imunochimică confirmă lipsa sau diminuarea considerabilă a Ig ; este însă o metodă de lucru extrem de dificilă şi necesită laboratoare de înaltă specializare ;

— studiul anticorpilor specifici : deficitul în gamaglobuline duce la diminuarea titrului majorităţii AC naturali, care apar în urma unei stimulări prin boală sau vaccinare, creînd starea de „paralizie imunologică“, atît pentru bacterii cît şi pentru virusuri.

Evoluţia şi prognosticul sînt variabile :

— În absenţa tratamentului specific, decesul este inevitabil, prin infecţii repetate şi severe.

— Cu tratament substitutiv (prin administrarea de gamaglobuline standard) şi antiinfecţios (administrarea de antibiotice), evoluţia bolii este în unele cazuri favorabilă ; prognosticul îndepărtat rămîne însă rezervat. Cu sau fără tratament, evoluţia bolii se complică frecvent cu unele boli alergice, autoimune şi în 5% din cazuri cu leucoze limfomonocitare.

B. Agamaglobulinemia congenitală cu alimfocitoză (tip elveţian)

Sînt încadrate aici diferite entităţi clinice asemănătoare, descrise însă sub denumiri diferite : *„limfocitoftizie esenţială“* (Glanzmann şi Riniker, 1950), *„limfopenie familială atipică“* (Barandum, 1960), caracterizate prin asocierea constantă dintre agamaglobulinemie şi diverse citopenii (cel mai frecvent se asociază limfocitoftizia).

Descrierea primului caz aparţine lui Glanzmann din 1950 ; de atunci şi pînă în prezent, numărul cazurilor publicate a crescut considerabil, depăşind probabil cifra de 100.

Această formă a S.L.A. apare la ambele sexe, iar debutul se situează precoce, în general în primele săptămîni de viaţă. Are caracter ereditar, cu transmitere autosomală.

Simptomatologie. Manifestările infecţioase se localizează frecvent la nivelul aparatului digestiv şi mai rar la aparatul respirator şi la tegumente.

Manifestări digestive :

— infecţii buco-faringiene (merg uneori pînă la leziuni ulcero-necrotice) ;

— diaree : neavînd decît rareori origine infecţioasă, pare că se datorează malabsorbţiei produsă, probabil, ca o consecinţă a slabei dezvoltări a foliculilor limfoizi intestinali, în cadrul hipoplaziei întregului sistem limfoid, caracteristic acestor forme ale SLA ;

— deshidratare şi alterarea stării generale, ca o consecinţă a pierderilor digestive de apă şi electroliţi ;

— enterocolite rebele la tratamentul dietetic şi antiinfecţios.

Manifestări cutaneo-mucoase : stomatită (mai ales cu candida albicans) ; conjunctivită ; foliculită ; abcese multiple.

Manifestări respiratorii : rinofaringită ; otită ; bronhopneumonie.

La început, cele mai multe procese infecţioase sînt cauzate de germeni bacterieni ; cu timpul apare o sensibilitate deosebită la infecţiile virotice iar evoluţia acestora este totdeauna severă.

Examenul hematologic evidenţiază constant scăderea numărului de limfocite în sîngele periferic, ajungînd uneori la alimfocitoză cu caracter permanent ; cel mai adesea, numărul limfocitelor este redus, nedepăşind decît excepţional 900/mm^3.

Examenul anatomopatologic pune în evidenţă modificări în structura timusului şi a sistemului limfoid.

Timusul este atît de mic, încît este greu de identificat din grăsimea mediastinală care-l înconjură. Lobulii timici sînt slab dezvoltaţi iar corpusculii Hassal lipsesc ; limfocitele lipsesc cu desăvîrşire, singurele celule prezente fiind timocitele (celule mari, alungite).

Ganglionii limfatici nu se palpează, iar la examenul microscopic se constată ştergerea diferenţei structurale dintre medulară şi corticală.

În întregul ţesut hematoformator şi limfoid lipsesc total limfocitele şi plasmocitele ; acesta constituie principalul criteriu de diagnostic histopatologic între această formă de agamaglobulinemie şi forma descrisă de Bruton, în care plasmocitele şi limfocitele sînt numai reduse ca număr.

Anomaliile timice par să fie responsabile de întregul tablou clinic şi biologic al acestei forme de agamaglobulinemie. Unii autori consideră că anomalia timică, la rîndul său, este consecinţa unei timectomii spontane antenatale, produsă prin oprirea dezvoltării embrionare a organului.

Anomaliile serologice sînt asemănătoare cu cele din boala Bruton.

Evoluţia şi prognosticul sînt severe. Administrarea substitutivă de gamaglobuline nu este eficientă, aşa încît moartea copilului survine relativ rapid (de obicei în primele 18 luni de viaţă).

2. *Tulburări prin discordanţa imunoglobulinelor (disgamaglobulinemii)*

Sînt încadrate aici un grup de entităţi, reunite sub denumirea de *„disgamaglobulinemii familiale“* (Rosen) sau *„hipogamaglobulinemii atipice“* (Bruton).

Manifestarea clinică comună tuturor acestor forme este prezenţa constantă şi repetată a unor infecţii (respiratorii ; digestive ; cutanate etc.) de gravitate medie sau chiar uşoare.

Frecvent, bolnavii prezintă : stări febrile de cauză necunoscută ; rinofaringită ; angină eritemato-pultacee ; pneumopatii acute recidivante (putînd duce la bronşiectazie) ; infecţii cutanate diverse ; manifestări alergice cutanate (mai ales în cazul deficitului de Ig A).

Examenul biochimic evidenţiază :

— electroforeza este normală în majoritatea cazurilor şi numai rareori indică hipogamaglobulinemie moderată ;

— imunoelectroforeza precizează deficitul unei sau mai multor fracţiuni imunoglobulinice ;

— deficit important în izohemaglutinine anti-A şi anti-B ;

— titrul ASLO foarte scăzut (în medie sub 50 U), deşi cei mai mulţi bolnavi au făcut repetate infecţii ale căilor respiratorii superioare cu streptococ hemolitic.

Examenele hematologic şi anatomopatologic nu evidenţiază modificări importante. Numărul de plasmocite, atît în sînge cît şi în ganglionii limfatici este normal iar formula leucocitară este cvasinormală.

Aceste forme de S.L.A. au caracter familial ; deficitul imunologic s-a constatat în numeroase cazuri şi la părinţii bolnavului.

Evoluţia şi prognosticul sînt relativ bune. Supravieţuirea este posibilă timp îndelungat. Terapia cu gamaglobuline dă rezultate spectaculare, dar trecătoare.

În cadrul disgamaglobulinemiilor se disting următoarele forme clinice :

a) *Absenţa asociată de Ig G şi Ig A*, descrisă în anul 1960 de către Israel Asslain şi colab. Această formă se caracterizează *clinic* prin infecţii bacteriene repetate iar *biologic* prin deficit parţial în Ig G şi Ig A.

Din punct de vedere imunologic se constată titrul normal de izohemaglutinine iar răspunsul imun după vaccinări este normal.

b) *Absenţa asociată de Ig A şi Ig M*, descrisă în 1957 de către Giedon şi Scheidegger. Este caracterizată *clinic* prin infecţii bacteriene repetate, uneori cu evoluţie foarte gravă, iar *biologic* prin reducerea importantă a titrului de Ig A, Ig M şi, uneori, creşterea Ig G. Izohemaglutininele naturale sînt absente sau foarte scăzute iar răspunsul imun la vaccinarea TAB este de tip disociat (răspuns normal pentru antigenul H şi nul pentru antigenul O). Numărul de plasmocite şi limfocite în sînge, în ţesutul hematopoietic şi limfoid este normal sau uşor scăzut.

În anul 1959, Vaal şi Teynhaeve descriu primul caz al unei forme particulare de disgamaglobulinemie, pe care o denumesc „*disgenezia reticulară*“ în care deficitul imunologic umoral se asociază cu agranulacitoza congenitală.

Numărul cazurilor cunoscute pînă în 1976 era de 6 ; două dintre ele au fost descrise de Ownby R. D. şi colab. (1976), cu care ocazie autorii trec în revistă şi cunoştinţele despre această formă clinică de SLA.

Clinic, boala se manifestă încă din primele zile de viaţă cu diaree severă, rezistentă la tratamentul dietetic şi medicamentos.

Examenele de laborator furnizează date semnificative :

— leucopenie severă ; din numărul total al leucocitelor, 96—100% sînt limfocite ;

— mielograma arată hipocelularitate, în special pe seria albă ;

— imunoelectroforeza dovedeşte titru foarte scăzut de Ig G şi absenţa Ig A şi Ig M ;

— histoenzimologic se constată o diminuare a adenozindesaminazei în limfocitele bolnavilor.

Examenul anatomopatologic evidenţiază *macroscopic* hipoplazie timică iar *microscopic* lipsa corpusculilor Hassall, precum şi un număr redus de limfocite în timus. Ţesutul limfoid lipseşte în colon iar splina este foarte săracă în limfocite mici.

Boala se transmite ereditar, după modul autosomal dominant, cu penetranţă variabilă ; de aceea şi deficitul imunologic este variabil ca intensitate.

Evoluţia este totdeauna gravă, datorită lipsei mecanismelor de apărare imunitară complexă, umorală şi celulară (număr redus de leucocite, sinteză redusă de interferon).

Decesul survine foarte precoce, chiar în primele zile de viaţă.

c) *Absenţa izolată a Ig G*, descrisă de Caramia, este caracterizată *clinic* prin infecţii repetate iar *biologic* prin scăderea Ig G şi creşterea uşoară a Ig A şi Ig M ;

d) *Absenţa izolată a Ig A*, descrisă în anul 1962 de către West. Această formă se caracterizează *clinic* prin tetrada simptomatică : episoade infecţioase repetate + întîrziere psihică + manifestări alergice + malabsorbţie intestinală şi *biologic* prin reducerea titrului de Ig A.

Deficitul de Ig A este, în cele mai multe cazuri, mixt (secretor și seric), deși s-au descris și cazuri cu deficit separat. Marea majoritate a cazurilor de deficite imunitare prin diminuarea sau absența Ig A se întîlnesc la copil. Numărul de limfocite, în aceste cazuri, poate fi normal și numai transformarea lor în plasmocite secretante de Ig A este deficitară (este deci o tulburare de diferențiere celulară).

Deficitul de Ig A se poate complica, de multe ori, cu boli autoimune (lupus, poliartrită reumatoidă, tiroidită Hashimoto, anemie hemolitică, purpură autoimună și sindromul Sjögren — vezi acest sindrom). Foarte rar se complică chiar cu boli neoplazice.

În toate cazurile cu deficit de Ig A nu există tratament substitutiv, deoarece Ig standard nu conțin Ig A iar Ig A, selectată specific, are durata de viață foarte scurtă (cîteva zile).

Ca o varietate particulară a acestei forme de disgamaglobulinemie este „sindromul Louis Bar" sau „ataxie-telangiectazie", descris în anul 1941 (vezi acest sindrom).

Sindromul este caracterizat *clinic* prin asocierea ataxiei cerebeloase + manifestări extrapiramidale de tip coreoatetozic + telangiectazii oculare și cutanate + infecții bronhopulmonare.

Din punct de vedere *imunobiologic* se constată : scăderea izohemaglutininelor naturale ; răspuns nul la vaccinările T.A.B. și antipoliomielitică ; diminuarea titrului seric de Ig A și creșterea ușoară a Ig M. Nu este sigur însă dacă diminuarea Ig A este singură responsabilă de întregul tablou clinic al sindromului, deoarece absența izolată a Ig A a fost întîlnită și la numeroși indivizi sănătoși, cu frecvență de 1/500—1/3 000.

Cercetări recente (Beyer P. și colab. 1977) au pus în evidență rolul jucat de Ig A în apărarea locală contra infecțiilor urinare la copil. Diminuarea sintezei de Ig M sau activitatea lor redusă în căile urinare favorizează, întrețin sau permit recidivele unor infecții urinare severe. Dar dozarea urinară a Ig A este dificil de realizat și este foarte puțin precisă, datorită heterogenității antigenice (antigenii ar fi reprezentați de germenii microbieni din urină).

e) *Creșterea considerabilă a Ig A, asociată cu diminuarea Ig M.* Descrisă în anul 1937, această formă de disgamaglobulinemie denumită și *„sindrom Wiskott-Aldrich"* (vezi acest sindrom) este caracterizată *clinic* prin receptivitate crescută la infecții, eczeme recidivante și purpură trombocitopenică iar *biologic* prin creșterea considerabilă a Ig A și diminuarea Ig M. Din punct de vedere imunologic, se constată scăderea sau absența izohemaglutininelor.

f) *Deficit parțial în Ig G.* Această formă relativ rară (se cunosc astăzi peste 100 cazuri) se caracterizează prin diminuarea puțin importantă, fie a unei singure Ig, fie a două sau chiar a celor trei tipuri de Ig.

g) *Creșterea izolată a Ig E (reaginele).* Dozarea Ig E este utilă, pentru a demonstra originea alergică a unor sindroame clinice. Ea se efectuează prin metoda radioimunoabsorbției (testul Rist) și prin radioalergoabsorbție (testul Rast). Față de valorile normale ale acestor Ig la martori, în unele boli alergice (astmul extrinsec, rinita alergică, eczemele atipice în unele maladii parazitare, în artrita reumatoidă, mielomul multiplu și în hemosideroza pulmonară) valorile Ig E cresc considerabil. Astfel, față de

250 U/ml (valori normale), E. Seropian şi colab. (1977) găsesc valori de peste 500 U/ml la 72% din bolnavii cu astm bronşic ; E. Le Goll şi colab. (1977) găsesc Ig E crescute la peste 50% din sugarii cu eczeme, în timp ce la copiii cu alte dermatoze, creşterea lor este constatată numai în 12% din cazuri.

A devenit chiar un postulat faptul că, la copil, orice creştere a Ig E, în afara unei boli parazitare, înseamnă existenţa sigură a unei boli alergice, din cele mai sus menţionate.

II. Formele secundare (cîştigate) ale S.L.A.

Aceste stări denumite *„hipogamaglobulinemii de întrebuinţare“* se întîlnesc în diferite grupe de boli care sînt susceptibile, prin mecanisme foarte variate, să antreneze un deficit de Ig.

De obicei, deficitul nu este total ci disociat, privind una sau mai multe Ig.

Hipogamaglobulinemiile secundare apar în patologia copilului în trei situaţii :

1. prin deficit în sinteza Ig ;

2. prin catabolism exagerat al Ig ;

3. prin pierderi importante de Ig din organism.

1. *Deficit în sinteza Ig.* Această formă de deficienţă imună se întîlneşte în bolile sistemului limforeticular (leucemie limfoidă ; boala Hodgkin), în unele afecţiuni în care este tulburată sinteza Ig şi a proteinelor în general (carenţă de vitamine B_6, B_{12}, acid folic), după iradieri cu raze X şi după folosirea hormonilor corticosteroizi, a citostaticelor sau a sărurilor de aur utilizate în terapia proceselor neoplazice sau a bolilor de colagen.

Deficienţa organismului în Ig se datorează fie sintezei vicioase, prin anomalii la nivelul cromozomilor (mielomul multiplu ; macroglobulinemia Waldrenström), fie invadării diverselor zone ale sistemului limfoid, prin procese neoplazice.

În anul 1970, M. Seligmann descrie sub denumirea de *„boală a lanţurilor grele alfa“*, o nouă formă clinico-biologică de anomalie în sinteza proteică şi implicit şi de imunoglobuline, în special din clasa Ig G şi Ig A.

Electroforeza evidenţiază o bandă anormală care se întinde pe o regiune mare, de la albumine pînă la gamaglobuline. Este vorba de o proteină anormală care reacţionează cu imunoserurile „antilanţurilor“ uşoare şi care este constituită exclusiv din lanţuri grele din subclasa alfa$_1$ a Ig A.

Clinic se manifestă prin : astenie ; dureri abdominale ; diaree ; malabsorbţia intestinală a hidrocarbonatelor şi electroliţilor, însoţită de steatoree.

Boala apare mai frecvent la populaţia din bazinul Mediteranei.

Examenul anatomopatologic evidenţiază o mucoasă intestinală normală dar corionul este invadat de ţesut conjunctiv bogat în celule de tip plasmocitar ; ganglionii mezenterici sînt hipertrofiaţi, avînd uneori structură reticulo-sarcomatoasă.

Evoluţia bolii este gravă, mortală în 1—4 ani de la debut.

2. *Catabolismul exagerat al Ig.* Rareori această formă secundară a S.L.A. este pură ; de obicei se asociază şi cu deficit de sinteză a Ig, aşa cum este cazul în leucozele limfoide cronice.

Ig A şi Ig M au un catabolism relativ rapid (10—18% se catabolizează în 24 de ore), în timp ce pentru Ig G, catabolismul este mult mai lent (3% în 24 de ore). Catabolismul Ig G depinde de concentraţia lor în ser ; creşterea lor produce accentuarea catabolismului și invers, scăderea lor antrenează reducerea catabolismului.

3. *Pierderi importante de proteine (deci și de Ig) din organism.* În sindromul nefrotic se pierd prin urină cantități importante de Ig G și Ig A, în timp ce Ig M, avînd molecula mare, nu pot trece prin filtrul renal și, ca atare, vor apărea relativ crescute în sînge. Bolnavii cu sindrom nefrotic prezintă frecvent infecții grave, prelungite sau recidivante prin deficit de AC care duc uneori la exitus ; pierderile renale crescute de Ig G și Ig A determină insuficiența de anticorpi.

Deficitul de Ig se mai întîlnește la copii în : marile stări carențiale proteice globale (Kwashiorkor) ; carență proteică prin alimentație cu exces de făinoase ; tulburări digestive cronice, asociate cu sindrom de malabsorbție (maladia celiacă) ; în pierderile intestinale din enteropatia exsudativă ; prin pierderi proteice mari la nivelul tegumentelor (arsuri întinse ; eczeme cu leziuni predominant exsudative).

În toate aceste circumstanțe etiopatogenice, deși titrul gammaglobulinelor serice este considerabil scăzut, titrul de AC nu este niciodată nul, ci numai diminuat.

III. Formele tranzitorii de S.L.A., ale primei copilării

Sinteza imunoglobulinelor începe din viața fetală și crește progresiv, pentru a atinge maturația completă în cursul celei de a doua copilării.

Nou-născutul are o zestre mare de globuline trecute transplacentar. În serul sanguin al nou-născutului există însă numai Ig G, deoarece Ig A și Ig M nu traversează bariera placentară ; aceasta explică frecvența și gravitatea infecțiilor cu germeni gram negativi, ai căror anticorpi se situează în fracțiunile Ig A și Ig M.

Chiar dacă unele cercetări recente arată prezența Ig A și Ig M trecute transplacentar la nou-născut, acestea sînt în cantități infime așa încît nu pot asigura protecție antimicrobiană. Întreaga cantitate de Ig a nou-născtului este însă rapid consumată sau metabolizată în primele luni de viață, astfel încît în primul trimestru se instalează o hipogamaglobulinemie fiziologică, cu valori ale Ig G de 300—600 mg/litru, datorită, pe de o parte, consumului Ig materne, iar pe de altă parte, incapacității temporare de a sintetiza această fracțiune proteică. Intrînd în funcțiune mecanismele proprii de sinteză a Ig G după primul trimestru, cantitatea de imunoglobuline crește progresiv. Celelalte două fracțiuni (Ig A și Ig M) care lipsesc în totalitate (sau aproape complet) la nou-născut, apar progresiv, între primul și al treilea trimestru.

Prematurii pot prezenta titruri foarte scăzute de gamaglobuline, deoarece traversarea placentară a gamaglobulinelor materne atinge maximum abia spre sfîrșitul gestației. Din această cauză, ca și din cauza sintezei proprii întîrziate, se pot găsi la prematuri (în primele luni de viață) concentrații de imunoglobuline cu mult sub limitele normale. Chiar și la unii nou-născuți la termen s-a observat o întîrziere în curba de maturație a Ig, persistînd mai multe luni, ajungînd la valori normale vîrstei, abia în trimestrul 3 sau 4.

Se vorbește chiar de o *hipogamaglobulinemie prelungită* a sugarului, atunci cînd deficitul de Ig continuă încă 4—5 luni peste termenul normal, în care sinteza proprie de gamaglobuline este satisfăcătoare și suficientă pentru a nu mai depinde de Ig transferate transplacentar de la mamă. Aceasta s-ar datora unei incompatibilităţi feto-materne la nivelul allotipului imunoglobulinelor ; ar fi un conflict AG/AC între Ig materne şi ale sugarului.

În perioada de *„hipogamaglobulinemie fiziologică tranzitorie"*, copiii prezintă destul de des stări patologice prin titruri scăzute de AC. Ei nu reacţionează în mod normal la stimularea antigenică iar evoluţia infecţiilor diverse şi repetate este gravă.

Protecţia umorală contra infecţiilor la nou-născut şi sugar persistă atîta timp cît concentraţia serică de AC nu scade sub o anumită limită. Durata de protecţie este determinată de nivelul iniţial al AC şi de viteza lor de degradare. Rapiditatea de degradare şi în consecinţă, de eliminare a AC este exprimată de „timpul de înjumătăţire", a cărui durată depinde de specie, de vîrstă şi de tipul de imunoglobuline. La sugari, „timpul de înjumătăţire" este de aproximativ 21 de zile ; aceasta explică şi justifică necesitatea repetării, la aproximativ 21 de zile, a administrării parenterale de gamaglobuline, în caz de deficit de Ig.

IV. Formele cu deficit imunitar variabil

Berg I. şi colab., Firman J. şi colab., Schalter J. şi colab. şi Pieraert C. şi colab. (ultimii în 1973) publică cazurile unor bolnavi cu deficienţe imune care, din punct de vedere biologic şi imunologic, nu se încadrează perfect în nici una din categoriile clasificării lui H. Hitzig şi pe care am respectat-o şi noi în prezentarea capitolului de faţă, păstrîndu-şi încă valabilitatea pînă astăzi, dar cu unele adăugiri.

Observaţiile clinice ale autorilor susmenţionaţi au creat un nou cadru nozologic al S.L.A., anume *„deficitul imunitar variabil"*.

Sînt publicate cazuri de fraţi cu S.L.A., dar cu diferenţe clinice şi biologice între ei. Într-unul din cazurile publicate (Pieraert C. şi colab. 1973), 3 fraţi erau născuţi din părinţi consanguini (coeficient de consanguinitate 1/8), în aceeaşi familie existînd încă 7 copii (fraţi şi surori) decedaţi.

Toate examenele de laborator efectuate părinţilor au fost normale.

Transmiterea bolii s-a făcut după modul autosomal recesiv, cu expresivitate variabilă, fiind afectaţi atît băieţii cît şi fetele, dar cu manifestări clinice şi bioumorale diferite ca intensitate (3 trăiesc iar 7 au decedat).

La cei 3 fraţi care trăiesc, clinica este superpozabilă.

Atingerea imunităţii umorale este constantă dar variabilă ca intensitate, de la un caz la altul ; Ig lor variază atît cantitativ cît şi calitativ de la unul la celălalt, ca dealtfel şi numărul de limfocite şi plasmocite.

V. Formele cu deficit imunitar umoral calitativ (Delire M., 1978)

Se încadrează aici acele cazuri de S.L.A., în care deşi Ig sînt în cantităţi normale, există totuşi deficienţe în apărarea imună umorală.

Aceasta s-ar explica prin faptul că un număr de deficienţe imunitare ating o singură clonă limfocitară şi implicit, o carenţă de sinteză a anticorpilor specifici corespunzători. Este deci o hipogamaglobulinemie specifică, ce nu poate fi evidenţiată prin metodele clasice de dozări cantitative, deşi la electroforeză se constată normo- sau hipergamaglobulinemie globală. Aceasta presupune că există în sînge AG liber (neatacat de AC) sau în complexe imune circulante, ce favorizează apariţia manifestărilor de hipersensibilitate (de tipul maladiei serului sau a fenomenului Arthus), interferînd cu mecanismele imunitare celulare şi pe care le deprimă. Prin această acţiune de blocare a factorilor serici ai apărării imune, se poate explica frecvenţa neoplaziilor la bolnavii cu deficienţe de apărare imună.

Asemenea complexe imune s-au descris în unele boli de colagen (lupus eritematos, periarterită nodoasă, sclerodermie), în glomerulonefritele poststreptococice, în hepatita cronică agresivă, în boala Werlhof, în purpura reumatoidă, boala Henoch-Schönlein şi în unele limfopatii maligne (Delire M., 1978).

Corectarea acestor stări imunodeficitare ar putea fi făcută prin administrarea de gamaglobulină standrad în doză de 0,5 ml/kg, din soluţia 16$^{0}/_{0}$; printr-un presupus exces de anticorpi, poate neutraliza cantitatea de AG aflată liberă în circulaţie sau în complexele imune circulante.

Recent, D. Rigal (1978) propune o nouă clasificare a stărilor imunodeficitare de origine genetică, legată indisolubil de deficitul limfocitelor T şi B, sintetizînd şi regrupînd după alte criterii decît a făcut-o H. Hitzig, stările imunodeficitare.

În concepţia lui Rigal, S.L.A. s-ar clasifica astfel:

I. *Anomalii ale liniei limfocitare T şi B.* Acestea sînt în general defecte imunitare mixte şi grave şi se subîmpart în:

1. Deficit imunitar complet, asociat cu leucopenie (disgenezia reticulară).

2. Deficit imunitar complet, asociat cu amegacariocitoză.

3. Deficit imunitar complet, legat de sex (forma descrisă de Gitlin).

4. Deficit imunitar complet, transmise recesiv autosomal (forma descrisă de Glanzmann şi Riniker).

5. Cu anomalii de maturare a limfocitelor B (forma descrisă de Nezelof).

6. Cu anomalii enzimatice:

— cu deficit de adenozin-deaminază;

— cu deficit de nucleozid-fosforilază.

II. *Anomalii ale liniei limfocitare T:*

1. Aplazia timică şi paratiroidiană (sindromul Di George complet).

2. Hipoplazia timică cu hipoparatiroidie (sindromul Di George parţial şi sindromul Hong-Good).

III. *Anomalii ale liniei limfocitare B:*

1. Agamaglobulinemia globală;

— cu absenţa limfocitelor B (S.L.A. tip Bruton);

— cu tulburare de maturaţie a limfocitelor B.

2. Deficit imunitar în Ig A, Ig G şi hiper Ig M, legat de sex;

3. Hipogamaglobulinemie cu deficit imunitar variabil:

— anomalii de maturare a limfocitelor B;

— exces de „limfocitic T supresor factor";

— defect de „factor limfocitic T auxiliar";

— prin anticorpi antilimfocite B;

— deficit de transcobalamină II.

4. Deficit izolat de Ig A, Ig M, Ig G şi Ig E.

IV. *Anomalii imunitare ca sindroame aparte:*

1. Sindromul Wiskott-Aldrich (se cunoşteau pînă în 1978 un număr de 120 de cazuri);

2. Sindromul Louis Barr (descrise 460 cazuri);

3. Deficit imunitar cu nanism condrodisplazic (25 cazuri);

4. Defict imunitar al celulelor melanice (1 caz).

Prezentăm mai jos şi noua încadrare a stărilor imunodeficitare, în funcţie de evoluţia lor, preconizată de D. Rigal (1978).

Sindroame imunitare mixte şi grave (S.I.M.G.).

Sînt grupate aici un mare număr de deficienţe imunitare, care au ca puncte comune atingerea liniei limfocitare T şi B, în proporţii variate. În această categorie, intră :

a) *S.I.M.G. cu neutropenie* (descris de noi la capitolul „tulburări prin discordanţa immunoglobulinelor“, punctul b) ;

b) *S.I.M.G. complet,* în care se încadrează formele cu transmitere ereditară autosomal recesivă (Glanzmann şi Riniker) sau recesiv legată de sex (sindromul Gitlin). Împreună, aceste forme reprezintă majoritatea stărilor imunodeficitare ale perioadei de nou-născut ; se cunosc pînă astăzi peste 200 de astfel de cazuri ;

c) *S.I.M.G. cu anomalii ale liniilor limfocitare T şi B,* în care atingerea liniei T este regula, iar seria B este afectată numai în unele cazuri.

În funcţie de afectarea liniei B, se disting :

— forme cu limfocite B prezente, dar incapabile de a secreta Ig ;

— forme cu limfocite B prezente, dar incapabile să secrete numai un anumit tip de Ig.

d) *S.I.M.G. cu anomalii enzimatice.* Această formă descrisă de Gilbert şi colab. (1975) este rară. După deficitul enzimatic, se deosebesc :

— forme prin deficit de adenozin-deaminază (se cunosc 30 de cazuri) ;

— forme prin deficit de nucleotid-fosforilază (5 cazuri descrise).

Clinic, în afara anomaliilor somatice severe şi polimorfe, bolnavii prezintă şi deficit imunitar sever, datorat hipo- sau aplaziei timice.

Din cele expuse, reiese importanţa cunoaşterii S.L.A. în patologia infantilă. Hipo- şi agamaglobulinemiile, prin deficitul de AC, pun probleme deosebit de importante în apărarea antiinfecţioasă. Va trebui gîndit deci la S.L.A., în toate infecţiile repetate, recidivante sau cronice ale căilor respiratorii superioare (inclusiv otite şi sinuzite), în toate pneumopatiile recidivante şi bronşitele cu bronhoree purulentă (care duc la bronşiectazii), în toate diareele cronice, prelungite sau recidivante (cu sau fără steatoree), care nu cedează la tratament dietetic şi antibiotic şi chiar în infecţiile candidozice generalizate.

În toate aceste stări, electroforeza şi mai ales imunoelectroforeza pot orienta şi preciza nu numai diagnosticul dar şi tratamentul, de care depinde frecvent viaţa copilului. Terapia substitutivă cu gamaglobuline este capabilă, de multe ori, să vindece sau să amelioreze gravele consecinţe ale deficienţei de Ig, cu răsunet asupra întregului organism.

Profilaxia şi tratamentul S.L.A.

Stările imunodeficitare la copii prezintă interes, în măsura în care se poate institui o terapeutică eficientă. Pînă nu demult, prognosticul agamaglobulinemiei era considerat ca foarte sever ; rareori copiii ajungeau la vîrsta adultă. Antibioterapia a constituit un progres considerabil în tratamentul acestor stări, permiţînd supravieţuirea subiecţilor altă dată condamnaţi, datorită repetatelor şi variatelor infecţii, prin lipsă de AC.

Tratamentul stărilor imuno-deficitare constă în *terapia substitutivă cu gamaglobuline*. Bruton (1952) a semnalat primul efectul spectacular al acestei terapeutici. De atunci, această terapie s-a extins, ajungîndu-se astăzi la stabilirea unor „jaloane“ terapeutice care pot însă suferi modificări, de la caz la caz. Astfel, doza cu care se începe tratamentul este de 1 ml/kilocorp, din soluţia 16%, sau 1,6 ml/kilocorp din soluţia 10% ; administrarea se face odată pe săptămînă, pînă cînd gamaglobulinele plasmatice ating nivelul de 1 g‰, titru care, deşi este de 12 ori mai mic decît cel fiziologic, este suficient pentru a pune bolnavul în situaţia de a se apăra imunologic eficient. Din acest moment, se reduce doza la 0,6 ml/kilocorp din soluţia de 16%, respectiv 1 ml/kilocorp din soluţia 10%, injectată o dată la două săptămîni, pînă cînd nivelul gamaglobulinelor plasmatice ajunge la 2 g‰. Acesta fiind momentul care arată creşterea capacităţii imunologice de apărare a organismului, indică trecerea la tratamentul de întreţinere, care constă în administrarea a 0,4 ml/kilocorp din soluţia 16%, respectiv 0,6 ml/kilocorp din soluţia de 10%, o dată pe lună.

Abia acum organismul agamaglobulinemicului ajunge să-şi înlocuiască cu regularitate cantitatea de AC care se degradează în organism. Astfel, se poate asigura bolnavului o bună protecţie, compatibilă cu ducerea unei vieţi normale.

În privinţa stabilirii dozelor terapeutice, o comisie de experţi O.M.S. recomandă ca doze utile de gamaglobuline, în formele congenitale ale stărilor imunodeficitare 1,2 pînă la 1,8 ml/kilocorp, administrate lunar.

În infecţii supraacute, pentru un efect mai rapid şi sigur, se pot folosi şi gamaglobuline standard pentru administrare intravenoasă (Gammavenin, R.F.G.).

În caz de infecţii acute, este necesară (indispensabilă) administrarea de antibiotice din grupa tetraciclinelor sau în cazuri mai puţin severe, preparate de benzatin penicilină (moldamin, extencilină).

În aceste condiţii, mortalitatea în agamaglobulinemiile congenitale variază la copii, între 12% (Gilly, 1955) şi 16% (Palasset, 1964), iar la adulţi, 30% (Pernod, 1966).

În tipul de „agamaglobulinemie congenitală cu alimfocitoză“ (cu număr de limfocite sub 900/mm^3), terapia cu gamaglobuline este inoperantă.

Cercetările realizate în domeniul imunologiei şi mai ales în domeniul imunităţii „de transplant“ au permis abordarea pe alte căi decît a celor terapeutice medicamentoase care se dovedesc uneori ineficace, a unor cazuri de sindroame imunodeficitare. Astfel, în cazul alimfocitozei congenitale, unde manifestările patologice apar destul de repede după naştere şi unde terapia cu antibiotice şi cu gamaglobuline s-a dovedit inoperantă, mai mulţi autori (Rosen, Gitlin, Janeway, Bethenod, Cottier etc.) au încercat, dar fără succes, grefa timică la sugarii cu hipoplazie timică, folosind grefon timic de la donatorii de vîrstă apropiată, operaţii pentru diverse alte afecţiuni.

Pentru moment, transplantul timic nu a dat rezultate scontate, aşa încît :

— la nici unul dintre bolnavi, nu s-a constatat ameliorarea clinică, nici măcar pasageră, decesul survenind de regulă şi destul de rapid ;

— din punct de vedere imunologic, rezultatele sînt nule (limfopenia se menţine, iar imunoglobulinele lipsesc complet).

Problemele terapeutice pe care le ridică alimfocitoza congenitală sînt departe de a fi rezolvate. Pare mai fundamentată ideia folosirii perfuziilor de celule timice sau splenice, încercîndu-se să se reducă la maximum histoincompatibilitatea între donator și primitor. Cu toate acestea încercările de injectare i.v. de celule timice de la donator, apt din punct de vedere imunologic, în scopul colonizării cu timocite exogene a țesuturilor limfatice și pentru stimularea determinării „competenței imunologice" proprii, s-au dovedit ineficace. Rezultate mai bune s-au obținut prin transplant de măduvă osoasă. Copilul va trebui ținut în condiții de sterilitate (germ-free) pînă cînd se va face grefa de măduvă osoasă, preluată de la părinții sau frații bolnavului, verificîndu-se histocompatibilitatea de grup ABO și HLA. Grefa de măduvă se poate repeta la nevoie.

Din anul 1972, s-a introdus în terapeutica stărilor imunodeficitare de tipul alimfocitozei congenitale, „factorul de transfer" (Transfer Factor, T.F.). El este un dializat neimunogenetic, din limfocitele sîngelui periferic. Injectarea acestui factor ar induce imunitatea celulară și ar ameliora clinica bolii.

Mai recent (1975) s-a preconizat administrarea „factorului de transfer" asociat cu Timosina, în scopul stimulării rolului imunoformator al timusului bolnavului.

Rezultatele, în cîteva cazuri, par încurajatoare dar necesită încă multe alte încercări pentru a se putea trage o concluzie justă.

În stările dobîndite și simptomatice ale S.L.A., dozele recomandate de O.M.S. sînt aceleași, dar administrarea lor în timp este limitată, în funcție de evoluția bolii cauzale.

Împotriva administrării dozelor mari și repetate de gamaglobuline în formele dobîndite și simptomatice ale S.L.A., s-au semnalat numeroase opoziții, bazate pe noi cercetări fiziopatologice.

Hodes consideră că această metodă prezintă importante dezavantaje :

— gamaglobulinele standard comercializate nu conțin Ig M și de aceea sînt puțin eficiente împotriva germenilor gram negativi :

— repetarea administrării gamaglobulinelor exercită o influență inhibitoare asupra sintezei active de anticorpi și poate duce chiar la formarea de autoanticorpi (îndreptați împotriva Ig proprii) manifestată prin fenomene de intoleranță gravă.

Cu toate acestea, ținînd cont de faptul că hipogamaglobulinemiile tranzitorii sînt frecvente și uneori foarte severe la prematuri, utilizarea lor judicioasă, mai ales în prima lună de viață, într-o doză unică, poate constitui una dintre măsurile utile de ridicare a stării de reactivitate imunologică a organismului.

Gamaglobulinele standard, deoarece nu conțin decît Ig G, nu sînt utile în disgamaglobulinemii, atunci cînd sînt necesare fie Ig A fie Ig M. În aceste cazuri, se pot administra gamaglobuline îmbogățite în Ig A sau Ig M. Deoarece Ig M au o durată de viață scurtă, este necesar ca administrarea lor să se facă la 3 zile.

Ig A pot fi administrate în cazul deficitului imunitar selectiv de Ig A, dar rezultatele practice nu sînt considerate a fi bune. Mai mult chiar, administrarea de Ig A selective, poate fi chiar riscantă, fiind capabilă să declanșeze reacții imunologice grave de tip anafilactic. Din acest motiv, mulți autori sînt de părere ca nici să nu se încerce administrarea Ig A la bolnavi cu stări imunodeficitare.

Tratament profilactic. Datorită receptivității crescute la infecții manifestată de subiecții cu S.L.A., se administrează în scop profilactic penicilină cristalină sau, mai rar, preparate de benzatin penicilină (moldamin, extencilină) ; administrarea lor este capabilă, de cele mai multe ori, să prevină infecţiile cu pneumococi sau streptococi.

Asanarea focarelor infecţioase constituie o măsură profilactică obligatorie în S.L.A.

De la vaccinările efectuate bolnavilor cu stări imunodeficitare, nu trebuie să se aştepte prea mult. Ele sînt ineficiente ca răspuns imun, deoarece organismul este incapabil să elaboreze anticorpi ; din acest motiv, vaccinările devin uneori chiar periculoase (cazuri mortale la copiii vaccinaţi antitific, antivariolic şi chiar la cei vaccinaţi BCG). Chiar şi în absenţa accidentelor vaccinale, rezultatele imunologice sînt minime, încît nu pot constitui cheia profilaxiei episoadelor infecţioase repetate şi severe, la bolnavii cu deficienţe imune.

Imunitatea conferită de anticorpi în mod pasiv, prin introducerea gamaglobulinelor standard, este sigură pentru 14—21 de zile ; prelungirea imunităţii peste această perioadă ţine atît de natura anticorpilor, cît şi de posibilitatea receptorului de a neutraliza grupările funcţionale specifice ale antigenului cu care a venit în contact. Dacă influenţa agentului patogen, devenit antigen, depăşeşte 21 de zile, administrarea de gamaglobuline trebuie repetată după 20 de zile, deoarece imunizarea pasivă nu asigură decît o protecţie tranzitorie.

În afara gamaglobulinelor standard, ori de cîte ori se urmăreşte obţinerea unui anumit tip de anticorp în titru ridicat, dar cu specificitate restrînsă şi înaltă, se folosesc gamaglobulinele hiperimune (monovalente), obţinute de la donatori care au fost imunizaţi împotriva antigenului vizat, fie prin boală, fie printr-o imunizare, realizată prin vaccinare cu antigene corespunzătoare.

Se folosesc în scop profilactic şi curativ cîteva astfel de preparate monovalente : antitetanos ; antihepatită virală tip B ; antipoliomielită; antipertussis ; antioreillon ; antivariolă ; antirujeolă şi mai recent şi antivaricelă.

Rezultatele acestei terapii preventive sînt în general bune, prevenindu-se apariţia bolii, dacă se administrează cît mai aproape de contactul infectant ; în multe cazuri chiar dacă copiii se îmbolnăvesc, ei fac forme clinice mai uşoare.

Bibliografie

1. BRUTON O. C. — *J. Pediat.*, 1952, 9, 772.
2. GORDON B. D. — *J. Amer. Med. Ass.*, 1960, 3, 269.
3. KOCH FR. — *Die gelben Hefte*, 1965, 9, 355.
4. LÉVÈQUE B. — *Ann Pédiat.*, 1965, 2, 191.
5. HOOBS J. R. — *Proc. roy. Soc. Med.*, 1968, 9, 432.
6. BERCEANU ŞT. — Sindroame imunochimice prin deficit imunologic în „Imunologie şi imunopatologie“ sub red. Mesrobeanu I. şi Berceanu Şt., Ed. Medicală, Bucureşti, 1968, 581.
7. HITZIG H. — *Acta Pediat. Scand.*, 1968, 4, 359.
8. PETRESCU-COMAN V., POPESCU O. — *Viaţa Med.*, 1969, 11, 721.
9. SELIGMANN M. — *Presse Méd.*, 1970, 78, 2, 51.
10. NÉZELOF C. — *Rev. Prat.*, 1971, 22, 3 279.
11. PIERAERT C., FARRIAUX P., BONIFACE L., FAVET-POINGT O., WALBAUM R., FONTAINE G. — *Ann. Pédiat.*, 1973, 20, 12, 913.
12. JUDELSHON G., MEYERS D., ELLIS J., THOMAS K. — *J. Pediat.*, 1974, 53, 4, 476.
13. OWNBY R. D., PIZZO S., BLACKMAN L., GALL A. S., BUCKLEY H. R. — *J. Pediat.*, 1976, 89, 381.
14. SPADA A., ISAIA B. — *Minerva Pediat.*, 1976, 28, 14, 864.
15. KJELLMAN M., JOHANSSON O. — *Acta paediat. Scand.*, 1976, 65, 5, 601.

16. STROBER W., KRAKAVER R., KLAEVEMAN H. L., REYNOLD H. Y., NELSON D. L. — *New. Engl. J. Med.*, 1976, 294, 351.
17. OLIVER D., BOILLETOT A., NEIMANN N. — *Ann. Pédiat.*, 1977, 24, 3, 223.
18. SEROPIAN E., TEODOSIU T. — *Med. internă (Buc.)*, 1977, 29, 2, 137.
19. PICK A. I., VERSANO I., SCHREBMAN S., BEN BASSOT M., STOENFELD Y., TIKVA P. — *Amer. J. Dis. Child.*, 1977, 131, 6, 682.
20. RIGAL D. — *Med. et Hyg.*, 1978, 36, 1 280, 1 117.
21. REINERT PH. — *Rev. Prat.*, 1978, 28, 36, 2 805.
22. DELIRE M. — *Rev. Médicale du Liège*, 1978, 33, 12, 442.
23. PETRESCU-COMAN V. (sub redacția) — Actualități în Pediatrie, Ed. Medicală, București, 1979, 141.

Sindromul marilor aparate ortopedice mulate

În anul 1878 A. Willet și mai tîrziu M. Dorph (1950) descriu sub denumirea de „*Cast syndrom*“ (frecvent întîlnită în literatura anglo-saxonă) sau „*sindromul marilor aparate ortopedice mulate*“ (denumire cunoscută în literatura franceză), tulburările clinice apărute la bolnavi, în urma aplicării de mari aparate ortopedice și aparate gipsate.

Simptomatologie. Sindromul survine la cîteva zile sau chiar cîteva luni de la aplicarea corsetului ; apare mai ales la copiii mai mari și adulții care poartă corsete mulate (pentru lombalgii ; sciatice ; scolioze severe) sau după aplicarea de feși circulare strînse pe torace.

În funcție de locul aplicării aparatului ortopedic, variază și manifestările clinice pe care le prezintă bolnavii :

— jenă la deglutiție ; grețuri ; vărsături abundente și repetate ;

— stare de indispoziție ;

— cianoză și colaps (uneori) ;

— oligurie ;

— dureri de-a lungul coloanei vertebrale ;

— dilatație acută a stomacului („stomacul aton“). Stomacul se dilată enorm, așa încît poate antrena asfixia sau oprirea cordului. Hipotonia musculaturii abdominale pune în evidență bine conturul proeminent al stomacului (semănînd uneori cu „abdomenul de batracian“).

Examenele de laborator evidențiază :

— hipersecreție gastrică constantă ; tubajul duodenal este obligator pentru confirmarea diagnosticului ;

— diselectrolitemie ; hipocloremie ; acetonemie ; retenție azotată moderată.

Examenul radiologic gastro-intestinal evidențiază în mod constant dilatația stomacului și uneori și a duodenului.

Etiopatogenia este nelămurită dar se avansează diferite ipoteze :

— originea mecanică, conform căreia se produce o obstrucție duodenală prin artera mezenterică superioară și, consecutiv acesteia, dilatația gastrică ; ipoteza este însă puțin probabilă ;

— originea neurovegetativă, prin declanșarea reflexului de inhibiție gastrică ; mecanismul reflex ar putea fi determinat de leziunea traumatică a simpaticului.

Evoluția și prognosticul sînt în marea majoritate a cazurilor bune. De multe ori, simpla suprimare a aparatului ortopedic este suficientă pentru ameliorarea sau dispariția tuturor manifestărilor clinice. Totuși, Berk și Coulson, într-o lucrare din anul 1970, amintesc faptul că în literatură, pînă la acea dată, au fost citate 8 cazuri mortale, la copii şi adulţi, prin accidente cardio-respiratorii acute.

Tratament. În faţa acestor cazuri, se impune scoaterea de urgenţă a aparatului ortopedic, după care se va aplica aspiraţie gastrică, asociată cu tratamentul asfixiei (dacă este cazul chiar traheostomie) şi al insuficienţei cardiace (dacă există iminenţa decompensării cardiace sau a colapsului cardiovascular).

Bibliografie

1. **WILLET A. — *St. Bartholomew's Hosp. Rep.*, 1978, 14, 333.**
2. **DORPH M. H. — *New Engl. J. Med.*, 1950, 243, 440.**
3. **LEIBER B., OLBRICH G. — Die klinische Syndrome, Band I, Ed. Urban şi Schwarzenberg—München—Berlin—Viena, 1966, 117.**
4. **BERK R., COULSON D. — *Radiology*, 1970, vol. 94, 303.**
5. **BOEGLI S., FRITSCHY D., MASSET F. — *Méd. Hyg.*, 1978, 36, 1 290, 1 241.**

Sindromul membranei hialine*

„*Sindromul* (după unii boala) *membranelor hialine*" (S.M.H.), denumit şi „*sindromul de detresă respiratorie idiopatică*" sau „*pneumonoza cu membrane*" constituie o problemă de actualitate a patologiei perinatale.

Prima descriere a sindromului aparţine lui Hochheim (1903). Ulterior, Johnson şi Meyer (1925), Faber şi Sweet (1931) au completat studiul microscopic. Studiile de microscopie electronică (Van Breeman, Caupiche, 1961) au permis să se precizeze natura membranelor. Mijloacele şi metodele terapeutice recent utilizate au permis reducerea letalităţii de la 60% la 17%.

Simptomatologie. Boala poate fi bănuită la orice nou-născut prematur, din mamă diabetică sau prin cezariană şi care după un „interval liber" de scurtă durată, prezintă polipnee sau dispnee cu evoluţie rapid progresivă.

În evoluţia „pneumonozei cu membrane hialine" se descriu trei faze:

— *faza de instalare a bolii*, între 2 şi 4 ore după naştere (debut şi mai precoce în formele foarte grave), caracterizată prin creşterea frecvenţei respiraţiilor peste 60/minut, apariţia unei uşoare cianoze, care dispare sub oxigen şi hipotermie constantă;

— *faza pulmonară (respiratorie)*, între 5—24 de ore după naştere, în care detresa respiratorie se manifestă prin diminuarea ampliaţiilor pulmonare, tahipnee, dispnee cu tiraj supra- şi substernal (realizînd aspectul de „luptă" ventilatorie), gemete expiratorii, cianoză (nu dispare nici sub oxigen); ascultatoriu, se percep crepitaţii fine alveolare, pe fondul unui murmur vezicular diminuat sau chiar abolit la baze;

— *faza de decompensare (metabolică şi cardiovasculară)*: după 24—48 ore de la naştere, apar: tahicardie şi cardiomegalie prin insuficienţă cardiacă; hipotensiune sistemică; perioade de apnee; colaps; edeme; ileus paralitic; se adaugă la scurt interval şi un sindrom neurologic, manifestat prin stare de somnolenţă sau de agitaţie hipoxică, convulsii, modificări ale tonicităţii (fie hipo- fie hipertonie) şi ale reflexelor (hipo- sau hiperreflexivitate) ; apar și simptome legate de hipoxie și acidoză : edeme ; oligoanurie ; icter.

---

* de conf. dr. docent V. Petrescu-Coman.

Investigațiile de laborator oglindesc tulburările echilibrului acidobazic și ale gazelor sanguine, precum și alte modificări legate de acestea :

— acidoză mixtă decompensată (pH = 7—7,2 ; pCO_2 = 50—70 mm Hg ; BE = (—10)—(—22/mEq/l), sau numai acidoză metabolică izolată ;

— pH actual și pH standard coborîte (pCO_2 sub 50 mm Hg) ;

— PaO_2 sub 100 mm Hg, după 15 minute de respirație de O_2 100% (testul de hiperoxie) ;

— hipoglicemie ; hiperlactacidemie ; hiperkaliemie ;

— diminuarea plasminogenului și a unora din factorii săi activatori.

Radiologia pulmonară, începînd după ora a 4-a de viață, evidențiază modificări semnificative, bilaterale, simetrice, cu aspecte stadiale diferite și de gravitate crescută. În stadiul I, aspect pulmonar granitat difuz, puțin dens, bilateral ; în stadiul II, imagini micronodulare ; în stadiul III, pulmoni opaci și ștergerea conturului cordului. O astfel de clasificare este valabilă numai dacă examenele radiologice sînt efectuate în primele 24 ore.

Examenul anatomopatologic. Macroscopic, pulmonii prezintă un aspect de hepatizație, de culoare violacee și edem pleural, care conferă pulmonilor un aspect „lăcuit". La examenul microscopic se constată atelectazie pulmonară, cu absența sau distrugerea epiteliului alveolar și acumularea în lumenul alveolar și bronhiolar a unei substanțe „anhiste" — membrana hialină — în care se găsesc fibrină, resturi de celule epiteliale în degenerescență, elemente figurate din sînge și elemente din marginea alveolelor.

Dezvoltarea membranelor hialine atinge maximum în ziua a II-a — a IV-a, apoi regresează ; dacă nu au avut o extindere masivă, se pot resorbi complet.

La microscopia electronică s-a constatat că în celulele epiteliului alveolar, numărul citozomilor — cei ce sintetizează factorul surfactant — este foarte mic.

Etiopatogenie. Sînt afectați cu predilecție prematurii. Incidența S.M.H. și mortalitatea prin această cauză de deces sînt în relație directă cu gradul de prematuritate ; circa 10% din prematuri fac S.M.L. iar dintre aceștia 90% sînt prematuri de gradul II sau III.

Prematuritatea, suferința fetală, anoxia la naștere, intervenția cezariană și diabetul matern sînt probabil factori favorizanți sau agravanți.

Insuficiența surfactantului pulmonar este responsabilă de apariția S.M.H. Imaturitatea pulmonară nu permite producerea suficientă de „surfactant" (factor antiatelectazic) pulmonar, a cărui sinteză începe din săptămîna a 20-a de gestație. Surfactantul (mai corect „sistemul surfactant" sau „surfactantele pulmonare") este sintetizat în citozomii celulelor epiteliului alveolar (pneumocitele granulare) și constituie un factor tensio-activ, care face să diminueze tensiunea superficială între parenchimul pulmonar și aer ; menținînd alveolele deschise, permite să se producă fenomenele fiziologice ale respirației.

Sinteza sa începe din săptămîna a 23-a de viață intrauterină, pentru a atinge cantitatea suficientă în săptămîna a 36-a.

În lipsa surfactantului, fie prin sinteză insuficientă fie prin inactivare rapidă, se instalează din primele ore după naștere atelectazia pulmonară, cu tendința puternică a plămînului de a se colaba. Atelectazia, care este factorul patogenic principal, asociată cu diminuarea debitului cardiac și a fluxului pulmonar, induc inversarea șuntului dreapta-stînga și creșterea rezistenței periferice.

Apariția membranelor hialine este un fenomen mai tardiv, de importanță secundară.

În lipsa plasminogenului, fibrina și transsudatul intraalveolar — acumulate în timpul evoluției bolii prin perturbarea fibrinolizei — diminuează și mai mult acțiunea surfactantului iar hipoxia prelungită duce la inactivarea cantităților și așa reduse de surfactant existent. Aceste mecanisme sugerează existența unei coagulopatii de consum în patogeneza S.M.H.

Din punct de vedere *patogenic*, S.M.H. reprezintă o maladie pulmonară restrictivă, în care zonele de atelectazie se asociază la șuntul dreapta-stînga indus. Reducerea suprafeței intrapulmonare disponibile pentru schimburile gazoase, necesită eforturi respiratorii considerabile care, datorită epuizării forței musculare a nou-născutului, devin din ce în ce mai puțin eficiente. Consecința este hipercapnia, totdeauna importantă, asociată cu hipoxia progresivă, accentuată și de apariția a numeroase zone pulmonare hipoventilate. La acidoza respiratorie inițială se adaugă acidoza metabolică, datorată producerii crescute de acid lactic, prin travaliul muscular în hipoxie. Secundar, apar suferințe acute la nivelul diferitelor organe: insuficiență renală și hepatică; ileus paralitic; tulburări neurologice.

Evoluția și prognosticul sînt severe. Mortalitatea în S.M.H. este mare: 60—70% la cazurile netratate și 25% la cele tratate (Lupea I., 1978).

Imediat după naștere apar faze de apnee și stop cardiorespirator, din ce în ce mai frecvente și mai severe.

Copiii mor de obicei între 18—48 de ore de viață, prin accidente hemoragice cerebromeningee, prin edem sau hemoragie pulmonară.

În cazurile care se vindecă, ameliorarea clinică începe din a 3-a zi de boală; cianoza diminuă, la fel ca și detresa respiratorie.

Vindecarea — dacă survine — va fi fără sechele pulmonare clinice, dar cu posibile sechele neurologice.

Tratament. Nu există tratament etiopatologic eficient.

Măsurile terapeutice urmăresc:

— Corectarea acidozei cu substanțe alcalinizante: soluție 1,4 sau 4,2% de bicarbonat de sodiu; în caz de hipernatremie, cu THAM 4—8 ml/kg, în soluție glucozată 5%.

Și administrarea de soluție de glucoză 10% (65—80 ml/kilocorp/24 de ore) împiedică producerea de acid lactic (glicoliză anaerobă) și corectează precoce acidoza metabolică (prin acumularea de acid lactic), contribuind la reducerea mortalității.

— Ventilația pulmonară, pentru menținerea pO_2 în sîngele arterial, între 70—90 mm Hg și pCO_2 sub 60—70 mm Hg. Utilizarea ventilației asistate se poate realiza în două feluri: a) ventilație prin presiune pozitivă intermitentă, cu presiune de 10 ml coloană de apă și o frecvență respiratorie de 45—60/minut; b) ventilație prin presiune negativă externă, intermitentă.

Din anul 1971 se folosește cu succes tehnica presiunii pozitive constante, realizată fie prin presiune negativă externă, fie prin intubație endotraheală. Avantajul acestui mod de asistare respiratorie constă în aceea că nu expune copilul la hipoxie, deoarece se asigură un debit constant de O_2 ; în plus se combate colapsul alveolar, deşi nici prin aceasta nu se modifică prea mult prognosticul bolii. Recent s-a utilizat şi presiunea negativă permanentă, cu rezultate satisfăcătoare. Nu va fi neglijată aspiraţia continuă pe toată perioada respiraţiei asistate, pentru a evita obstrucţia căilor respiratorii, atelectazia sau infecţia bronho-pulmonară.

— Menţinerea confortului termic, prin introducerea nou-născutului în incubator şi umidificarea amestecului gazos din incubator între 70—90%, pentru a se preîntîmpina uscarea căilor respiratorii.

— Transfuziile de sînge administrate precoce pot da uneori rezultate bune, ameliorînd tulburările echilibrului acidobazic şi hipoxia.

Se mai folosesc : substanţe fibrinolitice în aerosoli ; antibioterapie, pentru combaterea pneumopatiilor, foarte frecvent supraadăugate. Medicaţia cortizonică nu a dat rezultatele scontate, motiv pentru care azi nici nu se mai recomandă.

Utilizarea de urgenţă a posibilităţilor terapeutice actuale, în centrele de reanimare respiratorie bine dotate cu aparatură necesară pentru investigaţii şi terapie şi cu specialişti care lucrează în „echipă“, a permis reducerea letalităţii de la 60%, la 17%.

Profilaxia urmăreşte :

— prevenirea naşterii premature :

— limitarea indicaţiilor pentru operaţiile cezariene ;

— tăierea tardivă a cordonului ombilical, pentru supraîncărcarea cu sînge a cordului fetal ; aceasta ar reduce incidenţa bolii la copiii cu risc ;

— administrarea de betametazonă la gravidele cu iminenţă de naştere prematură reduce de 3—6 ori incidenţa bolii ;

— administrarea de heparină, în primele 2 zile de viaţă, la nou-născuţii cu grad avansat de prematuritate a fost încercată cu succes de unii autori ;

— măsuri generale medicale şi sociale de prevenire a prematurităţii.

Cea mai eficientă metodă în profilaxia sindromului membranei hialine este însă *diagnosticul antenatal* al bolii.

Cercetările din ultimii ani au dovedit că se poate stabili riscul posibilei apariţii a acestei anomalii, apreciindu-se capacitatea de sinteză a factorului surfactant, prin studiul raportului lecitine/sfingomieline în lichidul amniotic al gravidelor cu risc crescut de a naşte un prematur. Riscul apariţiei S.M.H. la nou-născut este cu atît mai mare cu cît acest raport este inferior lui 1,5 ; riscul este mediu la un raport ce variază între 1,5 şi 2, fiind redus sau nul la valori de peste 2.

Puncţia amniotică se efectuează la începutul travaliului iar examinarea lichidului amniotic în vederea întocmirii raportului, se efectuează prin cromatografia fosfolipidelor din lichid.

Mai mult, Clemens a imaginat un test mai simplu, care nu mai necesită puncţia amniotică, ci aspiraţia gastrică a nou-născutului în primele 4 ore de la naştere (se presupune că prin aspiraţie şi înghiţire, lichidul amniotic se găseşte în stomacul nou-născutului), cercetîndu-se acelaşi raport, prin aceeaşi metodă cromatografică.

Copiii la care s-au constatat coeficienţi sub 1,5, deşi sînt pentru moment „aparent sănătoşi“, vor fi dirijaţi către un serviciu de terapie intensivă bine utilat, capabil să intervină prompt şi competent la nevoie. Totuşi s-au descris cazuri cu detresă respiratorie idiopatică foarte severă şi la care, testul Clemens a demonstrat că nou-născutul ar poseda suficient factor surfactant pentru a preîntîmpina apariţia S.M.H.

Această situaţie sugerează posibilitatea apariţiei detresei respiratorii nu printr-o insuficienţă ci printr-un consum acut şi masiv peri- şi postnatal de factor surfactant, sub efectul unor factori agresori pentru nou-născut (imaturitatea unor funcţii vitale la prematuri, anoxia prelungită, acidoza, frigul).

Ca metode de diagnostic perinatal s-au preconizat :

— studiul proteinelor serice din sîngele cordonului ombilical ;

— cercetarea capacităţii inhibitorii a tripsinei sau a alfa-1-antitripsinei serice.

Ambele metode sînt însă greu de realizat din punct de vedere tehnic iar coeficientul lor de eroare este crescut.

Bibliografie

1. GOLDIŞ GH., BUCŞA V., CĂRNARU S., RUSEI A. — Pneumoniile interstiţiale la copil. Ed. Medicală, Bucureşti, 1962, 279.
2. HUTCHINSOHN J. K. — *J. Pediat.*, 1964, 33, 953.
3. SCARZELLI M. E. — The surfactant system of the lung. *J. Pediat.*, 1967, 40, 951.
4. PROD'HOM L. S. — Ventilation artificielle du nouveau-né XII-e Congrès des Pédiatres de langue française. Ed. Expansion Scientifique franç., Paris, 1969, 247.
5. ROSSIER A. — La maladie des membranes hyalines. Conc. Méd., 1969, 13, 2 685.
6. RUSU O., IORGULESCU M. — *Pediatria (Bucureşti)*, 1971, 6, 481.
7. BAUN J. D., ROBERTSON N. C. — *Arch. Dis. Child.*, 1974, 49, 771.
8. EVANS J. J. — *N. Engl. J. Med.*, 1975, 292, 1 113.
9. DURBIN M. G. — *Arch. Dis. Child.*, 1976, 51, 163.
10. DEMARQUEZ L. J., BABIN P. J., GALPERINE I. R., ALLAIN D., MARTIN CL. — *Nouv. Presse Méd.*, 1977, 6, 6, 439.
11. FRANCONAL C., RELIER P. J., THÉRAIN F. — *Arch. Franç. Péd.*, 1977, 34, suppl. II, 83.
12. LUPEA I., URSU GH., ROSAN L. — Patologie perinatală. Ed. Medicală, Bucureşti, 1978, 117.
13. RETBI M. J., ALLEMAN C. M., PILLIOT M., DAYRAS C. J., CAILLEZ M., GENEST F. — *Nouv. Présse Méd.*, 1978, 7, 25, 2 263.

Sindromul „mieunatului de pisică”

În anul 1963 J. Lejeune şi colab. descriu un nou tip de aberaţie a cromozomilor autosomi, caracterizată prin deleţia parţială, subtotală sau totală a braţului scurt al cromozomului 5, căreia îi corespunde o expresie clinică tipică şi carcateristică, cuprinzînd modificări ale vocii („mieunatul de pisică“), dismorfie craniofacială şi întîrziere în dezvoltarea psihomotorie.

Sindromul este cunoscut şi sub denumirile sinonime de : *„Monosomia 5 p“, „sindromul Lejeune“, „sindromul de deleţie a cromozomului 5 (5 p-)“.*

Simptomatologie. Primul semn care atrage atenţia încă de la naştere este *greutatea mică*, de cele mai multe ori copiii avînd sub 2 500 g ; şi dezvoltarea ulterioară este încetinită, aşa încît copiii rămîn mici, gracili.

Ţipătul stins şi „mieunatul de pisică“ constituie semnele clinice caracteristice, prezente de la naştere şi care persistă luni şi uneori chiar ani de zile. Acest ţipăt particular se datoreşte unei anomalii de conformaţie laringiană.

Dismorfie craniofacială conferită de :

— microcefalie ; facies de lună plină ;

— hipoplazia oaselor nazale ;

— hipertelorism ; epicantus ;

— fante palpebrale antimongoloide ;

— anomalii auriculare : pavilioane malformate ; urechi mari jos implantate ;

— micrognatism ;

— palatoskisis.

Anomalii ale dermatoglifelor, constante și importante :

— triradius axial distal ;

— pliu palmar transvers, accentuat ;

— creastă simiană prezentă.

Întîrziere psihomotorie. Intelectul este întotdeauna redus, Q.I. alternînd între idioție și imbecilitate.

Și întîrzierea motorie este netă, copilul prezentînd hipotonie musculară generalizată ; statul în șezut, mersul, alergatul sînt nesigure și tardive.

Alte anomalii asociate inconstant :

— anomalii oculare : strabism convergent ; astigmatism ; ambliopie ; atrofia nervului optic, cu cecitate ;

— anomalii cardiovasculare : comunicare interatrială sau interventriculară ;

— anomalii digestive : anomalii de rotație a intestinului ; dolicosigma ; hernie inghinală ;

— anomalii renale : hipoplazie renală uni- sau bilaterală ; malformații caliceale ; hipospadias ;

— anomalii osoase : oase metacarpiene și metatarsiene scurte ; falange scurte și groase ; oase iliace mici, picior plat.

Examenul anatomopatologic interesează în special laringele, la nivelul căruia se constată o disgenezie cu osteomalacie și o hipoplazie moderată. Subglotic, laringele prezintă o îngroșare prin edemațierea mucoasei precum și anomalii de formă și compartimentare ; cartilajele aritenoide sînt flaște (laringomalacie).

În mod excepțional, examenul necroptic nu pune în evidență nici o anomalie laringiană, deși în timpul vieții bolnavul prezenta zgomotul „mieunatului de pisică" ; aceasta s-ar datora probabil unor modificări funcționale laringiene, nu și anatomice.

Etiopatogenie. Aberația cromozomală interesează perechea a 5-a de cromozomi autosomi și se caracterizează prin deleția parțială, subtotală sau chiar totală, a brațului scurt al acestor cromozomi, în circa 5/6 din totalul de cazuri.

La examenul autoradiografic se constată deleția brațului scurt al cromozomului 5 de la grupa B, în toate limfocitele din sîngele periferic. Cariotipul acestor anomalii este 46XX, 5 p —. În restul de 1/6, aberația este o consecință a unei translocații balante, variabile, la unul din părinți ; atît penetranța cît și variabilitatea la descendenți, în aceste cazuri, sînt scăzute.

Sindromul se întîlnește cu o incidență ce variază între 1/50 000 și 1/100 000 nașteri ; s-au descris 100 cazuri pînă în 1977 (Barjactarović N. și colab.). Sindromul afectează ambele sexe, dar cu predominanța netă pentru sexul feminin.

Evoluție. Mortalitatea este crescută în perioada de nou-născut. Dacă anomaliile prezentate de copil sînt compatibile cu viața — aceasta este posibil în cele mai multe cazuri — semnele clinice se atenuează, în special după vîrsta de 1 an ; rămîn însă unele tare : retard psihomotor ; susceptibilitatea crescută la infecții.

Tratamentul tarei genetice nu este posibil.

Profilaxia sindromului se realizează prin diagnosticul prenatal, stabilit prin amniocenteză şi examinarea cariotipului fătului. Un rezultat pozitiv indică întreruperea sarcinii.

Sfatul genetic acordat cuplului poate fi util în preîntîmpinarea apariţiei altor cazuri în familie.

Bibliografie

1. LEJEUNE J., LAFOURCADE J., BERGER R., VIALOTTE J., BOES WILLWAND M., SERIWGE P., TURPIN R. — *C. R. Acad. Sci. (Paris)*, 1963, 257, 3 098.
2. HUSTINX T. W. J., WIJLFFELS J. P. — *Lancet*, 1965, 2, 135.
3. PICHLER E. — *Wien Med. Wohenschr.*, 1973, 123, 19.
4. CERRUTI-MAINARDI P., VIANELLO G., BONIOLI E. — *Minerva Pediat.*, 1976, 28, 38, 2 389.
5. BARJACTAROVIĆ N., PENDIĆ B., GARZIĆIC B., POPOVIĆ M., POLJM A. — *Nouv. Presse Méd.*, 1977, 6, 3, 180.
6. DI PALMA L., LEMMA R., DI CESARE M., CAPOLLA-BATTAZZI L. — *Minerva Pediat.*, 1978, 30, 2, 173.

Sindromul muco-cutaneo-ganglionar

În anul 1967 T. Kawasaki descrie un sindrom clinic asemănător unei boli infecţioase, cu expresie dermatologică importantă, sindrom ce asociază în mod constant leziuni ale mucoaselor, tegumentelor şi adenopatii ale ganglionilor limfatici. Sindromul, denumit în engleză *„Mucocutaneous Lymph Node Syndrome"*, apare în diverse publicaţii medicale şi sub denumirea de *„sindrom Kawasaki"*.

Cunoaşterea sindromului prezintă o importanţă mare, datorită caracterului epidemic al incidenţei sale în masa de copii. Procentul de mortalitate, deşi redus (1—20%), reprezintă în valoare absolută o cifră importantă, dacă ţinem cont de faptul că numai în Japonia s-au descris pînă în prezent peste 6 000 de cazuri, situaţie ce a impus crearea în această ţară a unui Comitet Ştiinţific de cercetare. La fel de preocupaţi sînt şi cercetătorii din S.U.A., deoarece şi aici incidenţa bolii este destul de crescută. Alte cazuri au fost semnalate în Hawai şi Canada iar recent, primele cazuri şi în Europa, publicate de autori greci.

Simptomatologie. Debutul bolii este marcat de apariţia unei stări febrile (între 39—40°), care persistă de la 7 la 21 zile ; este puţin influenţată de medicaţia antipiretică şi neinfluenţată de antibiotice. Deşi starea generală a copilului rămîne în acest timp bună, apare totuşi, la cei mai mulţi, o iritabilitate, înlocuită la unii de o stare letargică. Apar apoi simptomele caracteristice sindromului şi anume :

Leziuni ale mucoaselor. Conjunctivita bulbo-palpebrală, mereu bilaterală, severă, dar niciodată purulentă. Limba este uscată, prăjită iar buzele uscate, fuliginoase, cu numeroase fisuri şi eroziuni.

Leziuni cutanate. Apar din a 4-a, a 5-a zi de la debutul febrei, durează între 2 şi 3 săptămîni şi constau în : edem inflamator al degetelor de la mîini şi picioare ; hiperemia regiunilor palmare, plantare şi digitale. Uneori, apare un exantem generalizat, scarlatiniform, rujeoliform sau mai rar inelar, din a 4-a, a 5-a zi de la instalarea febrei. După aproximativ 14 zile, apare o descuamare palmo-plantară şi digitală, în lambouri mari, care începe de regulă periunghial.

Hiperplazii ganglionare, sub forma unor poliadenopatii, cu localizare preferenţială la ganglionii cervicali. Se instalează din a 3-a, a 4-a zi de la apariţia febrei. Mărimea lor variază de la 1 la 2 cm în diametru ; sînt uşor dureroşi. Evoluţia lor se face totdeauna spre resorbţie, niciodată spre supuraţie.

Inconstant se mai asociază :

— poliartralgii ; poliartrite spontan regresive ;

— icter moderat, cu creşterea uşoară a transaminazelor ;

— miocardită sau/şi pericardită ;

— diaree ;

— edeme importante ale mîinilor şi picioarelor, cu impotenţă funcţională parţială ;

— meningită limfocitară ;

— sindrom de hipertensiune intracraniană ;

— tulburări de conştienţă.

Examenele de laborator evidenţiază :

— polinucleoză neutrofilă, instalată din primele zile de boală, persistentă în următoarele 2—3 săptămîni ;

— trombocitopenie moderată ;

— V.S.H. crescut (atîta timp cît durează perioada febrilă) ;

— imunoglobulinele E crescute după prima săptămînă de evoluţie ; valorile lor ridicate persistă încă 1—2 luni după vindecarea clinică ;

— proteinurie cu leucociturie ;

— electroforetic, se constată creşterea alfa$_2$ globulinelor.

— anemie hipocromă.

În numeroase cazuri, apar şi modificări ale E.K.G. : alungirea intervalului P—R sau Q—T ; modificări ale segmentului S—T ; modificări ale undei T.

Toate examenele bacteriologice, virusologice, imunologice şi toxicologice sînt negative.

Anatomie patologică. Biopsia ganglionară evidenţiază turgescenţa celulelor endoteliale ale venulelor postcapilare şi hiperplazia celulelor reticulare.

Biopsia cutanată pune în evidenţă edem al dermului, dilataţia capilarelor şi infiltrare perivasculară limfomonocitară.

Leziunile histopatologice în zonele de infarct şi tromboză sînt întrutotul asemănătoare cu leziunile din periarterita nodoasă. Procesul de tromboză poate interesa adesea şi venele renale.

Atît leziunile anatomopatologice cît şi simptomatologia apropie mult sindromul muco-cutaneo-ganglionar de periarterita nodoasă, motiv pentru care unii autori încadrează sindromul în această boală.

Etiopatogenia nu este cunoscută. Se constată o incidenţă mai mare la sexul masculin (2/3 din cazuri), iar vîrsta de predilecţie variază între 12 şi 28 de luni, deşi s-au citat şi cazuri la sugarii mici şi la copiii trecuţi de vîrsta de 10 ani.

Cele mai multe îmbolnăviri apar vara ; sporadic apar însă în tot cursul anului.

Ipotezele emise în legătură cu etiologia sindromului sînt numeroase. Se consideră, de unii autori, că ar fi o reacţie anormală a unor bolnavi, la agenţi infecţioşi diverşi ; după alţii, ar fi vorba de o reacţie alergică declanşată de diverşi agenţi chimici.

Microscopia electronică cutanată şi ganglionară, efectuată de către Hamashima I. şi colab. (1973) a evidenţiat nişte formaţiuni corpusculare cu aspect de rickettsii (?), în citoplasma macrofagelor şi a celulelor endoteliale arteriolare, dar semnificaţia acestora în etiopatogenia bolii nu s-a precizat.

Evoluţia, în mod obişnuit, se face spre regresiune spontană în circa

15 zile de la debutul bolii. În numai 1—2% din cazuri, evoluţia poate fi nefavorabilă, existînd riscul apariţiei morţii subite printr-un infarct miocardic secundar unei trombarterite coronariene şi apariţiei unor dilatări anevrismale ale arterelor coronare interesate. Moartea bolnavilor survine chiar în perioada în care boala părea că evoluează favorabil, spre vindecare.

Tratamentul, în lipsa cunoaşterii etiologiei, rămîne numai simptomatic. Corticoterapia, încercată în unele cazuri, nu a reuşit să prevină complicaţiile bolii, ci doar să scadă febra (printr-un mecanism necunoscut). Administrarea de substanţe anticoagulante şi a acidului acetilsalicilic poate preveni apariţia accidentelor tromboembolice.

Bibliografie

1. KAWASAKI T. — *Jap. J. Allerg.*, 1967, 16, 178.
2. YANASIGOWA M., KOBAYASHI N., MATSUYA S. — *J. Pediat.*, 1974, 54, 277.
3. MORTIMER E. A. JR. — *Amer. J. Dis. Child.*, 1976, 130, 6, 593.
4. HAMASHIMA Y. — *Lancet.*, 1973, 2, 42.
5. GERBEAUX J., GOURNIER G., LAMBRUNE B. — *Rev. Pédiat.*, 1977, 27, 5, 215.
6. DELLA PORTA G., ALBERTI A. — *Minerva Pediat.*, 1977, 29, 28, 1 745.
7. LAPALLE H., BOURON Y., ROMANET B. — *Ann. Pédiat.*, 1978, 25, 1, 51.
8. CASE NOVE C., AUFRERE A. M. — *Arch. Franç. Péd.*, 1978, 35, 5, 555.

Sindromul nefrotic

Prima descriere clinică a sindromului a fost făcută în anul 1936 de către Bright. Mai tîrziu, Müller atribuie întreaga simptomatologie, exclusiv unor tulburări la nivelul tubilor renali, motiv pentru care îl denumeşte *„nefroză“*. Ulterior, Munk, Volhard şi Fahr îl denumesc *„nefroza lipoidică“*, precizînd că în afara leziunilor tubulare se asociază în mod indisolubil şi leziuni glomerulare inflamatorii.

Practicarea primelor biopsii renale şi examene la microscopia optică, electronică şi mai ales prin imunofluorescenţă a permis ca, în consens, denumirea unică a sindromului în zilele noastre să fie de *„sindrom nefrotic“*, deoarece această denumire corespunde cel mai bine heterogenităţii sale etiopatogenice şi anatomoclinice.

Sindromul nefrotic este o nefropatie cronică, carcterizată clinic, în principal, prin edeme generalizate, biochimic prin proteinurie de peste 3 g/zi, albuminurie sub 25 g/l, hipoproteinemie sub 60 g/l, hipercolesterolemie şi histologic prin leziuni de glomerulonefrită proliferativă sau scleroză glomerulară focală.

Simptomatologie. Faţă de severitatea unei astfel de boli, surprinde sărăcia simptomatologiei clinice ; în schimb abundă modificările bioumorale.

Faţă de descrierea clasică a sindromului nefrotic (S.N.) au survenit atît de multe modificări în etiopatogenia, anatomia patologică şi terapeutica sa încît, în comparaţie cu cunoştinţele şi concepţiile actuale, puţine puncte comune le-au mai rămas.

În funcție de simptomatologie, se descriu două forme clinice:

a) *Sindrom nefrotic pur,* în care nu există insuficiență renală organică, nici hematurie microscopică și nici hipertensiune arterială crescută; aceasta presupune că leziunile glomerulare renale sînt minime.

b) *Sindrom nefrotic impur,* în care se asociază una sau mai multe simptome ce traduc insuficiența renală organică, asociate cu hematurie micro- și macroscopică și cu hipertensiune arterială crescută; această formă presupune alterări glomerulare severe.

Edemele, ca manifestare clinică comună în toate formele anatomoclinice ale S.N. — *dar nu obligatoriu prezente* — sînt importante. Ele se datorează retenției excesive de apă și sodiu în mediul interstițial. Ele sînt mari, albe, moi, lasă godeu la apăsare, sînt indolore și se localizează inițial în regiunile declive ale corpului, bilateral și simetric; cu timpul se pot generaliza. Cu toată severitatea lor, se resorb ușor printr-o dietă alimentară fără sare sau prin administrare de diuretice.

Cînd procesul edematos interesează și seroasele, apar ascita și empiemul pleural, sărac în proteine.

Hipertensiunea arterială nu este obligatorie în toate formele clinice; apare numai în S.N. impur și nu depășește maxima cu mai mult de 20—30 mm Hg (în comparație cu martorii de aceeași vîrstă).

Susceptibilitatea crescută la infecții pe care o prezintă toți bolnavii cu S.N. este regula. Ea se datorează hipoproteinemiei severe însoțită totdeauna și de hipogamaglobulinemie, acestea din urmă constituind suportul material al anticorpilor.

Examenele de laborator sînt cele care stabilesc diagnosticul.

A devenit un postulat faptul că o triadă de rezultate biochimice pozitive este caracteristică bolii și capabilă să precizeze diagnosticul. Astfel, se consideră că boala este certă, în cazul în care:

— proteinuria este permanentă, depășind valorile de 50 mg/kg/zi (sau 3 g/l);

— proteinemia scade sub 60 g/l;

— albuminele plasmatice scad sub 30 g/l.

Nu se mai consideră astăzi ca fiind indispensabile alte modificări bioumorale, pentru a susține diagnosticul, așa cum erau: hiperlipemia, creșterea alfa$_2$-globulinelor plasmatice și scăderea serică a factorului complement C_3.

Oliguria este constantă, în cazul existenței edemelor.

Proteinuria, semn esențial, poate crește de la 3 g/l, ajungînd uneori la cifre considerabile, de 40 și chiar 50 g/l. Această proteinurie este însă selectivă, pierzîndu-se aproape în totalitate albumine și foarte puține globuline în S.N. pur; este însă globală (serine și globuline) în S.N. impur.

Proteinemia scade considerabil, începînd de la 60 g/l și ajungînd uneori la 20—30 g/l.

Albuminemia scade constant sub 30 g/l și ajunge de cele mai multe ori la valori de 5—10 g/l.

Raportul serine/globuline scade sub 1.

Electroforeza serică arată o serioasă perturbare a repartiției diverselor fracțiuni proteice: hiposerinemie (20—10 g/l) creșterea constantă a alfa$_2$-globulinelor (20—40%); creșterea relativă a betaglobulinelor; scăderea gamaglobulinelor (sub 10%).

Lipidurie crescută, ajungînd pînă la 1,5 g/l (N = 12 mg/l), realizînd uneori aspectul lactescent al urinei.

Lipidele sanguine sînt adesea crescute :

— lipidele totale ajung pînă la 30 g/l ;

— hipercolesterolemie, mergînd pînă la 5—10 g/l ;

— hipertrigliceridemie.

V.S.H. intens crescută, datorită hiposerinemiei.

Hipokaliemie secundară unui hiperaldosteronism, cu hiperkaliurie.

Hipocalcemie, de regulă sub 80 mg/l, datorită hipoprotidemiei (calciul circulînd în sînge fie liber, fie legat de serine).

Natriurie scăzută, atingînd valori de 3—10 m Eq/24 ore.

Testele de coagulare arată, de regulă, o hipercoagulabilitate sanguină, datorată creşterii fibrinogenului (la 8—10 g/l), factorilor V şi VIII, precum şi numărului de trombocite circulante.

În S.N. impur se constată în plus :

— hematurie macro- şi microscopică (eliminare urinară de peste 5 000 hematii/minut) ;

— scade filtrarea glomerulară sub 70 ml/minut ;

— creşte creatinina sanguină la peste 20 mg/l şi ureea la peste 1,40 g/l.

Etiopatogenia sindromului nefrotic, indiferent de forma sa anatomoclinică, este aceeaşi.

Tulburarea primordială este creşterea permeabilităţii capilarelor glomerulare pentru proteinele plasmatice în general şi pentru serine în special — ele avînd şi greutatea moleculară mai mică — ducînd la hiperproteinurie şi secundar la hipoproteinemie.

Hiposerinemia scade presiunea osmotică a plasmei şi în consecinţă, se produce fuga apei şi sodiului din plasmă către spaţiul interstiţial, determinînd apariţia edemelor.

Hipovolemia instalată prin fuga apei din plasmă favorizează, pe de o parte, creşterea reabsorbţiei tubulare renale (la nivelul lor proximal) a apei şi Na, iar pe de alta, stimulează sistemul renină-angiotensină-aldosteron.

Hiperaldosteronismul stimulează reabsorbţia crescută, la nivelul tubilor renali distali, a apei şi Na. La acest nivel se produce un schimb ionic Na/K, în sensul că ionii Na sînt reţinuţi prin schimb cu ionii K, care sînt eliminaţi prin urină ; rezultă astfel hiponatriurie şi hiperkaliurie.

Totodată, hipovolemia determină şi diminuarea fluxului urinar (insuficienţă funcţională renală) şi hipotensiune sistemică.

Prin urină, odată cu proteinele, se pierd şi cantităţi importante de imunoglobuline de tip Ig G şi Ig A (Ig M avînd moleculă mare nu pot trece prin filtrul renal) şi aceasta explică susceptibilitatea crescută la infecţii grave, prelungite sau recidivante, care pot duce uneori la exitusul bolnavilor cu S.N.

Întregul proces patogenic al S.N. este o consecinţă a atingerii glomerulare, într-un grad mai mare sau mai mic.

În funcţie de afectarea glomerulară renală, se deosebesc astăzi două mari forme anatomoclinice de S.N. :

I. *Sindrom nefrotic primitiv (idiopatic)* în care atingerea glomerulară este primitivă.

II. *Sindrom nefrotic secundar,* cînd afectarea glomerulară este consecinţa unor cauze precise ; este un S.N. impur şi apare foarte rar la copil.

I. *Sindromul nefrotic primitiv (idiopatic)*

Această formă reprezintă 90% din cazurile de S.N. la copil ; incidenţa sa în masa populaţiei infantile este apreciată la 1/50 000 copii, în vîrstă de 0—12 ani.

În cadrul acestei grupe, se disting două forme anatomohistopatologice, cărora le corespund caractere clinice şi evolutive particulare.

A. *S.N. primitiv cu leziuni glomerulare minime* denumit şi *„nefroza lipoidică"*, în care leziunile glomerulare deşi minime, sînt vizibile la microscopia optică. Această varietate de S.N. reprezintă 80% din cazurile de S.N. la copil şi 30% din formele clinice la adult.

Această formă obişnuită la copil are debut brutal şi afectează în special copiii între 1 şi 8 ani (50% din cazuri apar înainte de 4 ani) cu deosebire la copiii de sex masculin. Această formă are caracter familial, dovedit în numeroase din cazurile cercetate.

Debutul clinic este reprezentat în special de apariţia edemelor şi rareori de proteinurie. Alteori, apare hematurie microscopică şi excepţional macroscopică, dar totdeauna intermitentă.

Proteinuria este todeauna intensă şi selectivă, pierzîndu-se în special albuminele.

Nu se însoţeşte niciodată de hipertensiune arterială şi numai rareori se constată semne moderate de insuficienţă renală.

Examenul anatomopatologic arată leziuni minime glomerulare.

La examenul microscopic obişnuit se constată o creştere uşoară a numărului de celule mezangiale, o discretă hipertrofie a ţesutului intercapilar şi leziuni tubulo-interstiţiale, în focar sau difuze.

La microscopie electronică se constată leziuni ale celulelor epiteliale sub formă de hipertrofie sau de vacuolizare şi depozite mezangiale dense. Depozitele mezangiale dispar în cazul de remisiune a bolii.

Evoluţia acestor cazuri este în general bună, cu tendinţă spre vindecare spontană. Fiind corticosensibile, răspund foarte bine la tratament. Uneori însă prognosticul este agravat de apariţia unor infecţii generale severe sau a unor accidente tromboembolice.

Benignitatea evoluţiei face să nu fie necesară efectuarea biopsiei renale, ci aplicarea precoce a tratamentului corticoterapic. Uneori însă, după vindecarea clinică şi biologică, sînt posibile recăderi. Dacă s-a reuşit o remisiune de 2 ani, este greu de presupus că după acest timp mai pot apărea recăderi.

B. *S.N. cu leziuni glomerulare importante*. De cele mai multe ori, aceste S.N. sînt impure. În funcţie de întinderea şi varietatea leziunilor glomerulare, se împart în mai multe forme anatomoclinice :

1. *S.N. cu scleroză glomerulară focală importantă*. Această formă clinică apare mai frecvent la fete, după vîrsta de 1 an (de regulă în primii 5 ani de viaţă) şi are de multe ori caracter familial (afectează mai mulţi membri ai familiei, în special, dar nu exclusiv, de sex feminin).

În unele cazuri s-a depistat, în antecedentele acestor bolnavi, o rinofaringită acută „banală", după care s-a declanşat simptomatologia S.N. Alteori, apariţia sindromului s-a legat de efectuarea unor vaccinări (antidifterice, antivariolice).

Din punct de vedere clinic, boala se manifestă prin edeme importante şi hipertensiune arterială moderată iar biologic prin hematurie microscopică, proteinurie, retenţie azotată moderată, hiperaminoacidurie şi glicozurie.

Examenul anatomopatologic evidenţiază leziuni de hialinoză şi chiar de fibroză segmentară şi focală.

Biopsia renală este recomandată chiar de la începutul bolii, pentru a uşura atitudinea terapeutică şi instituirea precoce a tratamentului.

Evoluţia şi prognosticul acestor forme sînt severe, ajungîndu-se în final la insuficienţa renală cronică, într-un interval de timp de la 1 la 10 ani, dacă nu intervin între timp agravări determinate de apariţia unor infecţii severe.

Din punct de vedere terapeutic, aceste forme sînt puţin sau deloc corticosensibile, cele mai multe cazuri fiind net corticorezistente ; sînt însă sensibile la medicaţia imunosupresivă cu care se pot obţine remisiuni de lungă durată.

2. *S.N. cu leziuni glomerulare importante şi difuze :*

a) *S.N. prin glomerulonefrita extramembranoasă* apare la orice vîrstă iar simptomatologia sa clinică este discretă.

Atît edemele cît şi hipertensiunea arterială trebuie căutate printr-un examen atent şi sistematic.

Modificările biologice sînt şi ele moderate dar constant prezente.

Examenul anatomopatologic prin biopsia renală, care devine obligatorie, evidenţiază hipertrofia ţesutului intercapilar şi o creştere uşoară a numărului de celule mezangiale ; rareori apar leziuni tubulo-interstiţiale.

Evoluţia este în general benignă.

Administrarea de corticosteroizi şi de imunosupresoare nu se dovedeşte prompt eficientă iar, după utilizarea lor, numărul de recăderi a fost mare, după perioade de remisiuni scurte, aşa încît, în aceste cazuri, se recomandă *abţinerea de la orice tratament*.

b) *S.N. prin glomerulonefrita proliferativă endo- şi extracapilară.* Aceste forme sînt foarte rare în clinică. În antecedente se recunosc diverse infecţii acute în special respiratorii superioare, deşi legătura directă cauză-efect nu a fost demonstrată încă.

Simptomatologia clinică şi biologică apare şi dispare relativ repede, dar s-au descris şi cazuri cu persistenţa mare (ani de zile) în special a hematuriei şi proteinuriei (moderată).

Evoluţia este în general bună, vindecarea survenind spontan ; uneori însă se instalează cu uşurinţă insuficienţa renală acută.

Leziunile anatomopatologice glomerulare dictează prognosticul bolii. Dacă leziunile proliferative extracapilare interesează un număr redus de glomeruli, evoluţia bolii va fi bună ; dacă sînt afectaţi peste 80% din numărul total de glomeruli, evoluţia bolii va fi severă, fie de lungă durată, către insuficienţa renală cronică, fie de scurtă durată (în general sub 1 an) către insuficienţa renală acută.

Tratamentul corticoterapic şi imunosupresor este ineficient. Cu oarecare rezultate bune s-a soldat utilizarea asocierii heparină cu imunosupresoare ; rezultatele au fost însă paleative.

c) *S.N. prin glomerulonefrită membrano-proliferativă şi lobulară.* Simptomatologia clinică şi bioumorală este de obicei discretă, dar de lungă durată. Ceea ce domină aspectul clinic este hematuria, care apare precoce şi persistă ani de zile. Uneori se asociază şi o hipertensiune arterială moderată şi persistentă.

Studiul anatomopatologic, prin examenul în imunofluorescenţă al biopsiei renale, evidenţiază prezenţa unor depozite mari de imunoglobuline şi de complement în peretele capilarelor glomerulare.

În sînge se constată, de regulă, hipocomplementemia factorului C_3.

Evoluţia este, de regulă, nefavorabilă, letalitatea fiind foarte ridicată, prin insuficienţă renală cronică.

Corticoterapia duce deseori la ameliorări şi remisiuni ; deoarece se pot obţine de multe ori remisiuni spontane, aceasta face ca terapia imunosupresoare să nu mai fie recomandată în aceste forme.

Sindroamele nefrotice congenitale

Din rîndul sindroamelor nefrotice primitive s-au individualizat, după anul 1959, sindroamele nefrotice congenitale care, la rîndul lor, sînt de două tipuri, în funcție de predominanța leziunii histopatologice renale :

1. *S.N. congenital de tip „finlandez“*, denumire ce sugerează faptul că primele cazuri au fost descrise în Finlanda, de către N. Hallman și colab. (1959). Acest tip de S.N. congenital mai este cunoscut și sub denumirea de „*maladia microchistică a rinichiului*“.

Simptomatologie.

La naștere, copiii au greutate redusă (sub 2 800 g), iar placenta a fost, în toate cazurile, mărită de volum.

Bolnavii prezintă, încă de la naștere, o serie de dismorfii cranio-faciale care sugerează o stare patologică, dar imposibil de precizat în această etapă :

— frunte înaltă ; suturi craniene larg deschise ;

— nas mic ;

— urechi mari și jos implantate ;

— dentiție tardivă și distrofică ;

— părul occipital jos implantat.

La cîteva zile de la naștere sau în primele 3—4 luni de viață, apar și alte manifestări clinice :

— scaune diareice numeroase ;

— edeme generalizate, de intensitate moderată ;

— abdomen meteorizat ; rapid apare și ascita ;

— circulație colaterală abdominală ;

— convulsii prin hipocalcemie (rar).

Examenele de laborator sînt pozitive, chiar de la naștere :

— proteinurie importantă ;

— hipocalcemie severă ;

— uree sanguină crescută.

Examenul anatomopatologic, prin microscopie optică și microdisecția rinichiului, precizează diagnosticul. Singura anomalie renală, dar constantă și caracteristică, este prezența unor dilatații pseudo-chistice, de aspect moniliform, ale tubilor contorți proximali, interesînd o regiune, sau difuz reprezentate în cortexul profund al rinichiului.

Boala se datorează unui defect genetic, transmis după modul autosomal recesiv ; s-a dovedit și caracterul familial al bolii, în unele cazuri.

Evoluția bolii este foarte gravă, sfîrșitul letal survenind de cele mai multe ori în 3 pînă la 12 luni, fie prin insuficiență renală acută, fie prin complicații infecțioase (peritonită, pericardită purulentă, pneumopatii bacteriene) prin tromboza venei renale sau prin deshidratare acută, consecutivă diareei profuze.

Atît tratamentul corticoterapic cît și cel imunosupresor se dovedesc ineficiente. Singurele măsuri terapeutice utile sînt cele simptomatice (administrare de diuretice, reechilibrare hidroelectrolitică) și antibioterapia, pentru a combate procesul infecțios. Încercările de tratament prin dializă și transplant renal (Hallman și colab., 1959) s-au dovedit și ele fără rezultat.

2. *S.N. congenital, fără leziuni microchistice renale.* Simptomatologia acestei forme se suprapune perfect peste cea a formei precedente, examenul histopatologic fiind cel care face diagnosticul diferențial.

Histopatologia renală nu constată leziuni microchistice tubulare, dar evidențiază în schimb leziuni glomerulare difuze, caracterizate printr-o scleroză fibrilară în mezangiu, fără hipercelularitate.

Cauza bolii o constituie tot o anomalie genetică, dar neprecizată încă. Este posibil să existe fie o genă anormală în stare homozigotă, care ar altera sinteza membranei bazale glomerulare (cu leziuni structurale şi modificare a permeabilităţii) şi ar declanşa o serie de reacţii imunologice secundare, fie o genă ce induce alterări renale, placentare şi cartilaginoase.

Maladia poate afecta mai mulţi membri ai aceleiaşi familii şi se transmite autosomal recesiv.

Evoluţia sindromului este severă, sfîrşitul letal survenind în următorii 2—3 ani de la debutul bolii, prin insuficienţă renală sau prin infecţii supraadăugate.

Atît tratamentul corticosteroid cît şi imunosupresor sînt ineficiente.

Deoarece sindromul nefrotic congenital este o boală ereditară, transmisă după modul autosomal recesiv, depistarea antenatală a bolii ar fi binevenită. Acest lucru a devenit posibil după anul 1975, cînd Kjessler a demonstrat posibilitatea de diagnostic prenatal, în familiile cu risc de acest fel, prin dozarea alfafetoproteinelor, fie în sîngele matern fie în lichidul amniotic. Atunci cînd ele sînt crescute mult peste valorile normale (spre exemplu : la 17 săptămîni de gestaţie titrul lor în lichidul amniotic este de 640 µg/ml, faţă de valorile normale care nu depăşesc 40 µg), se suspectează un sindrom nefrotic congenital şi se recomandă întreruperea sarcinii. Faptul că alfafetoproteinele se pot găsi în exces în sîngele matern sau în lichidul amniotic se datorează permeabilităţii patologice preferenţiale a rinichiului embrionului afectat pentru această proteină, după primele 14 săptămîni de gestaţie.

II. *Sindromul nefrotic secundar*

În toate aceste cazuri este vorba de un S.N. impur, în care proteinuria este totdeauna selectivă. Se încadrează aici acele S.N. care apar în cadrul unor boli generale cunoscute sau sînt datorate unei cauze evidente. Sînt frecvente la adult şi rare la copil, la care nu reprezintă decît cel mult 10% din numărul total de S.N. Circumstanţele patologice în care poate apărea această formă de S.N. sînt variate.

La sugar, apare :

— în intoxicaţia cu methemoglobină ;

— în luesul congenital precoce ;

— în t.b.c. renal ;

— în cadrul unor boli grave determinate de Escherichia coli (prin şoc toxemic) ;

— în maladia incluziunilor citomegalice ;

— în tromboza venei renale ;

— în microangiopatia trombotică.

La copil, apare :

— în diabetul zaharat ;

— în lupusul eritematos diseminat (mai ales la tinerele fete) ;

— în purpura reumatoidă (în special la băieţii mari) ;

— în glomerulonefrita acută poststreptococică ;

— în nefropatia hematurică familială (sindromul Alport — vezi acest sindrom) ;

— în microangiopatia trombotică ;

— în intoxicaţii cu substanţe chimice : săruri de aur, mercur, bismut ;

— în intoxicaţii medicamentoase (penicillamina) ;

— în tromboza venei renale, după muşcătura de şerpi veninoşi ;

— în afecţiuni parazitare.

În toate aceste cazuri, evoluţia şi prognosticul depind de afecţiunea în cadrul căreia a apărut S.N. ca o complicaţie. În general se apreciază că şi în aceste cazuri evoluţia este către insuficienţa renală, între 15—25 de ani, în special la bolnavii de sex masculin.

Evoluţia şi prognosticul S.N., legat de leziunea renală, a fost amintit la fiecare formă clinică în parte. Dar indiferent de forma anatomo-clinică a S.N., riscul apariţiei *complicaţiilor* este mare. Ele sînt cele care dictează, în cele mai multe cazuri, prognosticul bolii.

Complicaţiile infecţioase sînt cele mai frecvente, uneori şi cele mai grave, în special la copiii care au primit şi tratament cu corticosteroizi şi/sau imunosupresive. Apar frecvent în aceste cazuri : septicemii (în special cu germeni Gram-negativi) ; peritonite şi pericardite purulente ; meningite ; pneumonii virotice sau bacteriene ; celulodermite.

Complicaţiile trombo-embolice sînt frecvente şi grave :
— flebite ale membrelor inferioare ;
— embolii pulmonare ;
— tromboza arterelor pulmonare ;
— tromboza venelor mari : cava inferioară ; venele renale ;
— tromboze arteriale cerebrale sau ale membrelor.

Complicaţiile abdominale : ascită prin tromboza venei cave, mezenterică sau renală ; peritonită perforată, favorizată de corticoterapie ; subocluzie intestinală, prin depleţie severă de potasiu ;

Denutriţia proteică severă, evoluînd cu timpul spre caşexie ; se asociază şi severe distrofii dentare, ale părului şi fanerelor.

Tratament. În faţa oricărui sindrom nefrotic este necesar a se cunoaşte natura histologică a nefropatiei glomerulare şi din acest motiv biopsia renală constituie, în majoritatea cazurilor, „primul timp al unui tratament complex“. Biopsia se recomandă în toate formele de S.N., cu excepţia formei cu leziuni glomerulare minime ; se efectuează de preferinţă după vîrsta de 6—7 ani dar în caz de nevoie, şi sub această vîrstă, ori de cîte ori este necesar.

Tratamentul S.N. trebuie aplicat deîndată ce s-a diagnosticat corect boala ; el este complex şi intensiv, urmînd să corecteze toate tulburările secundare nefropatiei. În afara unor consideraţii generale terapeutice, făcute cu ocazia fiecărei forme anatomo-clinice în parte, tratamentul S.N. comportă măsuri de natură :
— etiologică (singura capabilă să preîntîmpine creşterea numărului de îmbolnăviri este determinarea alfafetoproteinelor, pe care am prezentat-o la capitolul „S.N. congenital“) ;
— simptomatică ;
— patogenică.

Medicaţia simptomatică vizează retrocedarea edemelor şi corectarea retenţiei hidrosodate. Este singurul tratament activ şi nedăunător.

Repausul la pat se impune dacă edemele sînt mari sau dacă au interesat şi seroasele (ascită, pleurezie).

Regim alimentar hiperprotidic, desodat, cu lichide după dorinţă. În cazul în care edemele sînt mari, regimul hiposodat va fi sever, cu maximum 0,3 mEq/kg/zi ; dacă edemele sînt moderate sau discrete, bolnavul poate primi sodiu, odată cu alimentaţia, în jur de 1 mEq/kg/zi. Să se ţină cont însă şi de faptul că unele medicamente aduc un aport important de Na (1 000 000 U Penicilină sodică aduce 1,7 mEq).

Diureticele îşi găsesc aici o indicaţie majoră, pentru a favoriza natriureza ; în acest scop folosindu-se :
— aldactonă, care este un antialdosteronic foarte activ, dar cu

efect maxim tardiv, de obicei după 4—5 zile de administrare, în doză de 5—15 mg/kg/zi ;

— hidroclorotiazida, în doză de 1 mg/kg/zi ;

— furosemid (lasix) în doză de 1—2 și chiar 5 mg/kg/zi ;

— asocierea a două diuretice — aldactonă și hidroclorotiazidă — este ideală, deoarece înlătură riscul hiperkaliemiei ;

— acid etacrinic, 1 mg/kg/zi.

Administrarea unor perfuzii de albumine în doză de 0,5—1 g/kg/zi are un dublu efect : pe de o parte crește volemia, pe de alta, mărește eficacitatea diureticelor.

Dacă S.N. este însoțit și de hipertensiune arterială, se vor administra hipotensoare : rezerpină ; diazoxid. Dacă s-a instalat insuficiența cardiacă acută (edem pulmonar acut) rezistentă la medicația obișnuită, se va putea recurge la dializă peritoneală cu o soluție hipertonică, capabilă să reducă volemia rapid (chiar în primele 60—120 de minute de la instituire). Numai în cazurile în care ascita este foarte mare și deranjează respirația sau/și circulația și dacă nu cedează la tratament medical, se va recurge la „puncție evacuatoare".

Ca medicație roborantă se vor utiliza vitaminele B_1, C, B_6, K, sărurile de calciu și anabolizante de sinteză.

Antibioterapia (preferabil în funcție de rezultatul antibiogramei) și gamaglobulinoterapia constituie mijloace eficiente în combaterea complicațiilor infecțioase ale bolii.

Tratament patogenic. În S.N. primitive cu leziuni glomerulare minime, deși nu s-a demonstrat încă nici un proces imunologic la baza lor, corticoterapia și medicația imunosupresoare dau rezultate favorabile.

Corticoterapia. Dintre numeroasele forme de corticosteroizi, cel mai indicat este prednisonul (deltacortizonul), în doză de 1—2 mg/kg/zi (fără a se depăși doza de 80 mg/zi), timp de 30—80 de zile, după care se continuă cu doze descrescînde, încă 5—6 luni.

În unele cazuri, după 30 de zile de tratament se produce o netă ameliorare clinică și bioumorală a S.N. (dispar proteinuria și edemele) ; în acest moment se poate trece la administrarea discontinuă a prednisonului, cîte 2 mg/kg/zi, la două zile, timp de 2 luni, după care se scade progresiv doza, în următoarele 6 săptămîni.

Dacă după oprirea tratamentului, la un interval ce depășește 4—6 luni, apar recăderi, se poate relua corticoterapia într-o nouă cură, după aceeași schemă terapeutică. Dacă recăderile sînt mai rapide (la 2—3 luni) se va relua corticoterapia, utilizîndu-se ca doză de atac doza maximă (2 mg/kg/zi) apoi se va scădea treptat și se va continua cu doza capabilă să mențină o remisiune (de obicei această doză variază în jurul a 0,50 mg/kg/zi timp de cîteva luni, dar în administrare discontinuă (la două zile), deoarece se consideră că s-a instalat *corticodependența.*

În caz de eșec al corticoterapiei sau de instalare rapidă a corticodependenței, se va renunța la această medicație și se va încerca administrarea de ACTH retard (Synacten) în doză de 5 mg/m^2/zi, timp de 8 zile, după care se va relua corticoterapia discontinuă.

Deoarece corticoterapia se utilizează în doze mari și pe timp îndelungat, nu se vor omite o serie de măsuri de precauție, pentru a feri bolnavul de efectele secundare nedorite ale drogului :

— controlul permanent al tensiunii arteriale ;

— toleranța digestivă (poate să scadă pentru unele alimente) ;

— apariția unui abdomen acut prin perforarea unor ulcere vechi ;

— psihoza cortizonică ;

— oprirea creșterii staturale ;

— sindromul „cushingoid" ; atunci cînd apare rapid, se recomandă suprimarea tratamentului încă înainte de a apărea vergeturile indelebile.

Medicația imunosupresoare este indicată în cazul în care S.N. se dovedește corticorezistent sau corticodependent.

Agenții alchilanți — cyclofosfamida (endoxan), cloraminofenul (clorambucil) — reușesc în 80—90% din cazurile de S.N. corticodependent, să amelioreze boala și să permită obținerea unor remisiuni de lungă durată.

Endoxanul se administrează în doză de 2—3 mg/kg/zi, i.m. sau oral, timp de 6—8 săptămîni, nedepășindu-se doza totală de 100 mg/kg.

Clorambucilul se va utiliza în doze de 0,1—0,2 mg/kg/zi, timp de 6 săptămîni, fără a se depăși doza totală de 10 mg/kg.

În ambele situații se va ține cont de efectul acestor substanțe asupra măduvei hematopoietice, prin controlul săptămînal al hemoleucogramei și tratamentul va fi întrerupt deîndată ce numărul polinuclearelor scade sub 2 000/mm^3, limfocitele sub 500/mm^3 sau trombocitele sub 100 000/mm^3.

Pentru protejarea măduvei osoase de acțiune deprimantă asupra hematopoiezei, se recomandă asocierea unor doze moderate de prednisolon sau prednison (15—20 mg/zi).

După administrarea de imunosupresoare, în timpul căreia nu au apărut accidente medicamentoase atît de severe, încît să impună suprimarea tratamentului, rezultatele sînt de cele mai multe ori bune ; în 60% din cazuri se obțin remisiuni ce pot depăși 4—5 ani.

În tot timpul tratamentului se va ține cont și de alte efecte secundare toxice : cistita hemoragică, alopecia reversibilă și atingerea gonadică, cu sterilitate, atunci cînd doza totală ajunge la 150—200 mg/kg pentru endoxan și 15 mg/kg pentru cloraminofen.

Atît endoxanul cît și ciclofosfamida duc, prin utilizare îndelungată, la sterilitate masculină (demonstrată în numeroase cazuri) posibil și feminină (acest lucru este mai greu de apreciat, deoarece sterilitatea feminină poate fi influențată negativ de numeroși alți factori).

Terapia cu imunosupresoare mai comportă și alte riscuri :

— dezvoltarea unor tumori maligne sau a unor leucoze ;

— riscul apariției unor mutații genetice spontane, cu efecte negative asupra descendenților ;

— favorizarea unor infecții severe prin suprimarea apărării imune a organismului.

Utilizarea Azathiaprinei (Imuran), singură sau asociată cu corticoterapia, nu a dat rezultatele scontate. Deși are toxicitate redusă, prezintă dezavantajul favorizării dezvoltării unor procese maligne, motiv pentru care nu se mai utilizează astăzi.

S-a încercat și Indometacina, în doză de 1 mg/kg/zi, crescînd apoi doza la 2 mg/kg/zi, timp de 4 săptămîni, dar și rezultatele ei au fost nesatisfăcătoare (Garin H. E., 1978).

În schimb, într-o serie de S.N. corticodependente, s-a dovedit eficace Coriolisina ; ea nu comportă riscul toxic gonadic, dar are efecte depresoare asupra sistemului hematopoietic iar toleranța sa imediată nu este prea bună.

În S.N. cu leziuni glomerulare difuze, nici un tratament nu și-a dovedit eficacitatea.

În formele de S.N. prin glomerulonefrită proliferativă endo- sau extracapilară severă, tratamentul asociat Endoxan + antiagregante plachetare (acid acetil salicilic, persantin, clorfibrat) + heparină (timp de 15 zile i.m., apoi continuîndu-se cu un anticoagulant administrat oral) + fibrinolitice, poate determina o ameliorare simţitoare a bolii dar nu şi vindecarea.

În ultimii ani s-au făcut cîteva încercări de tratament prin hemodializă repetată şi apoi transplant renal, în cazurile de S.N. rezistente la toate încercările terapeutice. Rezultatele nu sînt însă pe măsura aşteptărilor ; în plus, timpul scurt ce s-a scurs de atunci şi numărul redus de cazuri nu permit o concluzie.

Măsuri profilactice. Tratamentul S.N. se începe în spital dar se continuă ambulator, dacă sînt garanţii că în familia bolnavului se respectă condiţiile igienico-sanitare necesare şi dacă există certitudinea administrării corecte a tratamentului în familie.

Este permisă chiar şcolarizarea în timpul tratamentului. Singurul risc pe care-l comportă intrarea copilului în colectivitate sînt bolile infectocontagioase pe care nu le-a făcut încă sau faţă de care nu are imunitate prin vaccinare.

În cazul contactului de varicelă, bolnavului i se va reduce doza de prednison la 0,25—0,50 mg/kg/zi (dacă primea un astfel de tratament) şi i se va administra gamaglobulină specifică antivaricelă, cît mai aproape posibil de contactul presupus infectant.

Perioada de incubaţie pentru o boală cu etiologie posibil virotică, contraindică începerea unei cure corticoterapice.

Vaccinările se vor efectua la copii bolnavi, în mod diferenţiat.

Sînt permise unele vaccinări în care virusul se administrează oral (antipoliomielitică), dar nu şi cele injectabile ; acestea din urmă vor putea fi efectuate de abia după 5—6 luni de la vindecarea puseului acut sau de la suprimarea tratamentului imunosupresiv. Mai sigură şi nelipsită de riscuri este administrarea oricărui vaccin pe cale parenterală, la 3—4 ani de la obţinerea remisiunii.

Bibliografie

1. HOLLMAN N., HJET L. — *J. Pediat.*, 1959, 55, 152.
2. MATIEU H., HABIB R. — *Journ. parisiennes Péd.*, 1968, 1, 287.
3. CHURG J., HABIB R., WHITE R. H. R. — *Lancet*, 1970, 1, 1 299.
4. CORNU G., GOSSEYE S., KUMPS N. — *Acta paediat. Belg.*, 1973, 27, 5, 305.
5. PENSO J., LIPPE B., EHRLICH R., SMITH F. — *J. Pediat.*, 1974, 84, 831.
6. ROYER P., HABIB R., MATHIEU H., BROYER M. — Nephrologie pédiatrique. Ed. Flammarion, Paris, 1975, 215.
7. SRIVASTAVA R. N., MAYERKAR G., ANANC R., CHOUDHRY V. P., CHAT O. P., TANDON H. D. — *Arch. Dis. Childh.*, 1975, 50, 626.
8. PENNISI A., GRUSHKIN C., LIEBERMAN E. — *J. Pediat.*, 1976, 57, 6, 948.
9. GRUPE W., MAKKER S., INGELFINGEL J. — *New Engl. J. Med.*, 1976, 295, 215.
10. WIGGELINKHUIZEN J., NELSON M. M., BERGER B. M. G., KASCHULA C. O. R. — *J. Pediat.*, 1976, 89, 452.
11. BROYER M. — *Arch. Franç. Péd.*, 1977, 34, 8, 788.
12. LEROUX-ROBERT C. — *Gaz. Méd. Franç.*, 1977, 84, 13, 1 391.
13. BOSCO-BORGHESAN A., MOGAVERO S., MACAIONE D. — *Minerva Pediat.*, 1977, 29, 8, 539.
14. LOIRAT C. — *Gaz. Méd. Franç.*, 1977, 84, 1, 1 383.
15. WIGGELINKHUIZEN J., NELSON M. M. — *J. Pediat.*, 1977, 90, 5, 849.

16. GEORMĂNEANU M. — Pediatrie, Ed. Didactică şi Pedagogică, Bucureşti, 1978, 375.
17. BODAGHI E., CHAMSA Z. M. A. — *Ann. Pédiat.*, 1978, 25, 1, 61.
18. GARIN H. E., WILLIAMS L. R., FENNELL S. R., RICHARD A. G. — *J. Pediat.*, 1978, 93, 1, 138.
19. LARBRE F., GUIBAND P., FREYCON T. M., PARCHOUX B., GILLY J., BOUVIER R. — *Pédiatrie* (Lyon), 1978, 33, 3, 287.

Sindromul „ochi de pisică"

Sindromul a fost descris în anul 1965 de către W. Schmid şi M. Fraccaro şi reprezintă asocierea constantă a două anomalii : colobomă iriană bilaterală, cu atrezie anală (şi fistulă rectovestibulară). Sindromul este cunoscut şi sub denumirile de *„sindrom Schmid-Fraccaro"*, *„sindromul colobomă şi atrezie anală"*.

Simptomatologie. Chiar de la naştere, întreaga simptomatologie este prezentă :

Colobomă iriană bilaterală, anomalie de la care-şi trage numele sindromul. Bolnavii mai prezintă însă în mod constant şi :

— hipertelorism ;

— fante palpebrale antimongoloide ;

Atrezie anală, însoţită de existenţa unei fistule recto-vestibulare.

Inconstant se mai asociază :

— întîrziere psihică moderată ;

— corioretinită bilaterală ;

— anomalii craniene : microcefalie ; craniu în formă de piramidă ; urechi jos implantate ; micrognatism ; fistule preauriculare ; palatoskisis ;

— anomalii cardiace : suflu sistolic în focarul mitral ; persistenţă de canal arterial ;

— rinichi polichistic ;

— retard statural moderat ;

— deformaţii ale membrelor inferioare : genu valgum ; picior plat.

Etiopatogenie. Sindromul „ochi de pisică" face parte din anomaliile genetice ale cromozomilor autosomi. Unele cazuri au fost interpretate ca trisomie 22, cu constituţie XYY sau ca o trisomie parţială, rezultînd din deleţia unor cromozomi mari. În majoritatea cazurilor însă, s-a constatat un mic extracromozom anormal acrocentric, aproape de mijlocul cromozomului 22 din grupa G. O asemenea anomalie a fost întîlnită într-un caz, atît la copil cît şi la mamă ; această constatare sugerează posibilitatea transmiterii ereditare după modul autosomal dominant. Numărul cazurilor publicate este foarte redus ; toate cazurile au fost copii de sex feminin.

Evoluţia este nefavorabilă şi este dictată de posibilităţile de tratament chirurgical ano-rectal, de tulburarea de vedere şi de deficitul psihomotor, cu evoluţie de obicei progresivă.

Tratamentul este numai chirurgical şi urmăreşte rezolvarea atreziei anale, printr-o colostomie şi închiderea fistulei recto-vestibulare.

Bibliografie

1. SCHACHENMANN G., SCHMID W., FRACCARO M., MANINI A., TIEPOLO L., PERONA G., SARTOLI E. — *Lancet*, 1965, 2, 1 290.
2. SCHMID W. — *J. Genet. Human,* 1967, 1 689.
3. SALLE B. — *Méd. Infant.*, 1972, 3, 263.
4. KUNGE J., TOLKSDORFS M., WIEDERMANN H. R. — *Hümangenetik*, 1975, 26, 271.
5. GEORMĂNEANU M. — Patologie indusă perinatal. Ed. Medicală, Bucureşti, 1978, 314.

Sindromul ocluziv al nou-născutului[*]

Sindromul ocluziv al nou-născutului pune probleme deosebite, atît din punct de vedere al diagnosticului cît şi al consecinţelor terapeutice.

În cele de mai jos redăm, după J. Borde, cauzele posibile ale sindromului ocluziv al nou-născutului.

Etiologia sindromului ocluziv neonatal

I. Ocluzii organice:

A. *Obstacole intrinseci :*

1. Întreruperea completă a tractusului digestiv :

— atrezii de : duoden ; intestin subţire ; colon.

— malformaţii ano-rectale.

2. Stenoze congenitale de : duoden ; intestin subţire ; colon.

3. Mucoviscidoză : ileus meconial.

B. *Compresiuni intrinseci :*

1. Malrotaţia ansei intestinale primitive ; bride peritoneale congenitale.

2. Pancreas inelar.

3. Ocluzie mecanică prin diverticul Meckel.

4. Hernii strangulate : hernie inghinală ; hernii interne ; hernie diafragmatică congenitală.

5. Tumoare sacro-coccigiană.

II. Peritonite ocluzive neonatale:

— peritonita meconială ;

— peritonite : fetală ; secundară (apare după primele zile de viaţă).

III. Ocluzie fără obstacol organic: boala Hirschprung.

IV. Sindrom ocluziv funcţional: ileus paralitic.

Simptomatologie.

Vărsăturile constituie de obicei primul simptom care atrage atenţia, din ziua I sau a II-a de viaţă ; de regulă sînt bilioase şi acest caracter esenţial trebuie să incite la investigaţiile necesare.

Absenţa sau întîrzierea evacuării meconiului, dincolo de 24 de ore de la naştere sau evacuarea unui meconiu „uscat“, dur, albicios, puţin abundent, trebuie să atragă, de asemenea, atenţia.

Tulburările generale pot să apară mai mult sau mai puţin rapid :

— semne de deshidratare acută ;

— scăderea ponderală importantă ;

— agitaţie sau dimpotrivă siderarea nou-născutului.

Examenul clinic complet comportă în special :

— *inspecţia abdomenului :* meteorism (absenţa meteorismului nu infirmă diagnosticul) ; abdomen „plat“ ; mobilitatea abdomenului cu mişcările respiratorii ; anse intestinale dilatate, vizibile ; unde peristaltice sau antiperistaltice ; strangulări herniare vizibile ; abdomen destins, lucios, cu circulaţie vizibilă şi edem suprapubian : peritonită ;

— *palparea abdomenului :* contractura şi durerea sînt rar prezente ; concreţiuni meconiale ;

— *tuşeul rectal* cînd este posibil de realizat traduce existenţa unei malformaţii anale sau anorectale.

Examenul radiologic. Se va efectua, ţinîndu-se copilul în poziţie verticală ; se face examenul de faţă şi de profil al abdomenului pe „gol“ şi al toracelui ; clisma baritată va fi efectuată la necesitate.

Testul Faber, prin examinarea citologică a meconiului, confirmă întreruperile totale şi stenozele. Meconiul nu trebuie să conţină celule epiteliale cornoase, descuamate din pielea fetusului şi înghiţite de el.

---

[*] de conf. dr. docent V. Petrescu-Coman.

Ionograma sanguină și urinară dau relații utile în a completa bilanțul general și de a institui reanimarea preoperatorie.

Tratament. Orice sindrom ocluziv neontal necesită intervenție chirurgicală de urgență.

Bibliografie

1. LAURENCE C. — *Rev. Prat.*, 1955, 5, 2 523.
2. TERSE M. — Le nouveau né. Ed. G. Doin (Paris), 1959, 1 111.
3. ROSSIER A., SARRUT S. — *Ann. Péd.*, 1959, 35, 1 421.
4. BORDE J. — Les syndromes occlusifs du nouveau-né. Actualités pédiatriques, Ed. G. Doin (Paris), 1960, 120.

Sindromul opso-mioclonic

Un ansamblu simptomatic, corespunzînd unor situații etiologice diverse, a fost denumit „*sindrom opso-mioclonic*“ ; el asociază în mod constant mișcări oculare anormale, ataxia staticii și chineticii, precum și convulsii mioclonice.

Simptomatologie.

Mișcări oculare anormale, permanente sau în salve, cu caracter anarhic dar conjugate, realizînd în ansamblu un „dans ocular“.

Convulsii mioclonice sub forma unor descărcări scurte, interesînd un mușchi sau un grup muscular, cu localizare fie simetrică, fie asimetrică. Alteori, se asociază și contracturi mioritmice, cu frecvență variabilă (între 50—90/minut) declanșate, în cele mai multe cazuri, de stările emoționale. Bolnavii prezintă, în multe cazuri, ticuri și stereotipii diverse, intricate cu mioclonille, cu care dealtfel se pot și confunda.

Ataxia staticii și chineticii determină incoordonarea mișcării capului, trunchiului, membrelor și a staticii (poziția în ortostatism este dificilă și de scurtă durată). Nu se constată deficit motor.

Din punct de vedere anatomo-clinic se descriu două forme :

1. Forma cu neuroblastom. Deși la debut și cîteva luni după aceea sindromul opso-mioclonic este prezent, fără a i se găsi o explicație, după 5—6 luni de evoluție se diagnostichează și cauza — un neuroblastom — localizat în majoritatea cazurilor în torace ; apare cu deosebire la fete.

Examenele paraclinice (EEG, encefalografia gazoasă, puncția lombară, examenele biochimice și hematologice) sînt normale.

2. Forma fără neuroblastom aparent debutează la copil în jurul vîrstei de 2 ani, cu instalarea progresivă a întregii simptomatologii caracteristice sindromului.

Toate investigațiile paraclinice (biochimice, histopatologice, radiologice, EEG) sînt negative.

Etiopatogenie. Sindromul opso-mioclonic poate apărea în situații etiologice diverse :

— în neuroblastomul toracic sau abdominal (excepțional) ;

— în intoxicații cu insecticide (D.D.T.) ;

— în cursul sau în convalescența poliomielitei ;

— în unele cazuri etiologia rămîne total obscură.

În cazurile cu neuroblastom, se presupune că apariția sindromului este determinată de acțiunea neurotoxică a unor produși de metabolism excretați de celulele tumorale. Pentru această ipoteză ar pleda : dispariția simptomelor odată cu involuția spontană a neuroblastomului, constatată în special la nou-născuți și sugari. Involuția tumorii ar putea fi pusă în legătură cu un mecanism imunologic, care i-ar permite organismului, la această vîrstă, să lizeze celulele blastice tinere printr-un proces imun asemănător celui de imunitate antibacteriană. În lumina acestei ipoteze, chiar și tulburările neurologice ar fi tot rezultatul unui mecanism imunologic, dar neprecizat încă. S-a mai emis și ipoteza existenței unor sau unui virus neurotrop neidentificat încă, precum și ipoteza acțiunii neurotoxice a unor toxici exogeni (D.D.T.) ; ambele ipoteze însă, nu sînt susținute cu argumente suficiente și convingătoare.

Evoluția este în funcție de prezența sau absența neuroblastomului. În 50% din cazurile fără neuroblastom, se produce regresiunea totală a tumorii și a sindromului opso-mioclonic ; în 25%, regresiunea este parțială, cu constituirea unui retard mintal în numeroase cazuri.

Formele cu neuroblastom evoluează nefavorabil, prognosticul fiind dictat de existența tumorii și de răspunsul ei la tratamentul antitumoral.

Tratament. În formele fără neuroblastom, medicația anticonvulsivantă obișnuită (fenobarbital, rivotril) nu a dat rezultate favorabile.

Rezultate bune se obțin ca și în sindromul West (vezi acest sindrom) prin administrarea de corticosteroizi timp îndelungat sau de ACTH retard, asociate cu diazepam. În cazul în care sindromul mioclonic este foarte sever și rezistent și la această terapeutică, se pot utiliza anestezicele locale (pentru un mușchi sau o grupă musculară) sau chiar anestezia generală (pînă la suprimarea miocloniilor).

În cazurile cu neuroblastom, tratamentul comportă exereza tumorii, iradiere și chimioterapie antitumorală, asociate cu tratamentul simptomatic al miocloniilor, ca și în forma precedentă.

Bibliografie

1. LEIBER B., OLBRICH G. — Wörterbuch der klinischen Syndrome. Ed. Urban-Schwarzenberg, Berlin, 1959, 257.
2. LABRUNE B., VIGNES B., GRENET P. — *Journ. parisiennes de Péd.*, Ed. Flammarion, Paris, 1975, 257.
3. GERBEAUX J., TOURNIER G., LABRUNE B. — *Rev. Prat.*, 1977, 27, 5, 229.

Sindromul ortostatic

Sub denumirea de *„sindrom ortostatic“* sau de *„cerc vicios ortostatic“* se definește ansamblul de tulburări neurovegetative care apar la copii, atunci cînd iau poziția ortostatică.

Simptomatologie. După circa 15—20 de minute de staționare ortostatică, bolnavii prezintă :

— vertij (cea mai supărătoare și mai frecventă manifestare clinică a sindromului) în circa 65% din cazuri ;

— cefalee, predominant frontală ;

— stare de oboseală și adinamie ;

— vărsături sau numai senzație de vomă ;

— dureri abdominale difuze sau cu aspect de „colică“ ;

— stări lipotimice de scurtă durată ;

— crize pseudoepileptice (inconstant) ;

— hipertensiune arterială, în crize ;

— alte manifestări neurovegetative: dermografism; tahicardie; transpiraţie abundentă.

Examenele de laborator evidenţiază numai rareori albuminurie ortostatică.

Electrocardiograma poate fi uneori normală; alteori prezintă modificări, dar necaracteristice, cum ar fi: negativarea intervalului S—T în derivaţia I; în derivaţia a II-a şi a III-a, acest interval este de obicei aplatizat; intervalul P—R redus; ritm tahicardic.

Electroencefalograma este totdeauna normală.

Diagnostic pozitiv. Sindromul ortostatic poate fi confirmat prin testul Schellong, modificat de Schmidt şi Voigt care constă în măsurarea tensiunii arteriale şi a pulsului în timp ce bolnavul este culcat pe pat şi apoi în picioare, după 10 minute de staţionare în ortostatism. La copilul cu reacţii neurovegetative normale, presiunea sistolică nu are variaţii mari la trecerea din poziţia de decubit în ortostatism, în timp ce presiunea diastolică creşte regulat, cu 5 pînă la 10 mm Hg. Pulsul periferic este accelerat dar nu depăşeşte niciodată cu mai mult de 20—30% valoarea normală.

Din contră, la copilul cu tulburări neurovegetative, labilitatea tensională se constată frecvent. După 5—10 minute de ortostatism se constată o „pensare“ a presiunii diferenţiale cu mai mult de 50%, presiunea sistolică coborînd mult mai mult decît cea diastolică. Pulsul devine concomitent tahicardic, cu frecvenţă foarte crescută. Apare deci o lipsă de adaptare a presiunii sanguine la schimbarea poziţiei, producînd o stare de precolaps sau chiar un adevărat colaps ortostatic, cu prăbuşirea tensiunii arteriale.

Etiopatogenie. Sindromul ortostatic reprezintă o formă de disfuncţie vegetativă a reglării vasomotorii, care apare numai atunci cînd bolnavul schimbă poziţia de la orizontală la verticală; în acel moment, din cauza unui defect de tonicitate al peretelui vascular al venelor, venulelor şi arteriolelor, sîngele este absorbit în abdomen şi în extremităţi, antrenînd o severă hipoxie, prin privarea unor organe vitale — miocardul, creierul, rinichiul — de un aport sanguin optim. După 10 minute de ortostatism pulsul creşte rapid, tensiunea arterială sistolică scade brusc iar cea diastolică creşte uşor.

Se pare că sindromul ortostatic are caracter constituţional. Este rar la copiii sub 6 ani; incidenţa creşte cu vîrsta, atingînd maximum de frecvenţă la adolescenţii între 15—16 ani, cu predominanţă pentru sexul feminin.

Evoluţia şi prognosticul sînt în general bune. Toate manifestările clinice dispar la repausul bolnavului în decubit.

Tratament. S-a crezut mult timp că unele măsuri generale (odihna suficientă; evitarea trecerii bruşte la ortostatism; cultura fizică) asociate sau nu cu administrarea de substanţe simpaticomimetice, ar fi suficiente pentru înlăturarea sindromului ortostatic; toate acestea s-au dovedit însă ineficiente.

Cu rezultate bune s-a soldat, în cele mai multe cazuri, administrarea de Dihidergot sau de Hidergin, în doză de 0,5—1,5 m, de 2—3 ori pe zi, timp de 3—4 săptămîni; ele acţionează prin tonifierea musculaturii vaselor periferice, prin efectul bradicardic şi sedativ central. Labilitatea tensională se atenuează şi se stabilizează cu timpul la valori acceptabile.

În caz de recidivă se reia o nouă cură de tratament cu aceeaşi posologie.

Bibliografie

1. SCHMIDT-VOIGT J. — *Jb. ärzt. Fortbildung*, 1965, 5, 372.
2. LEIBER B., OLBRICH G. — Die klinischen Syndrome, Band I. Ed. Urban şi Schwarzenberg, München-Berlin-Viena, 1966, 539.
3. LUTHI E. — *Schweiz. Med. Wschr.*, 1967, 97, 434.
4. BUSER R. — *Péd. (Lyon)*, 1972, 1, 37.
5. BUSER R. — *Rev. Int. Pédiat.*, 1973, 35, 35.

Sindromul ovarelor rezistente la gonadotrofine

S. G. Jones şi Ruchsen Moraes individualizează din capitolul „*amenoreelor primare*" o nouă formă morfo-funcţională de amenoree primară la tinerele fete.

Simptomatologia este săracă.

Bolnavele, tinere fete, prezintă amenoree primară dar cu dezvoltarea normală — corespunzătoare vîrstei — a caracterelor sexuale secundare. Glandele mamare, pilozitatea pubiană şi axilară, precum şi habitusul sînt normale vîrstei.

Anatomie patologică. Morfologic, ovarele sînt normale de volum şi sînt bogate în foliculi dar dintre ei, numai puţini ating stadiul de aparentă maturaţie morfo-funcţională.

Explorări de laborator. Existenţa amenoreei sau a altei tulburări menstruale la o tînără necesită o investigaţie atentă, pentru stabilirea şi eventual înlăturarea cauzei acesteia, pentru a se asigura de la această vîrstă, viitorul genital normal al femeii de mîine.

În caz de amenoree este necesară dozarea gonadotrofinelor urinare (N = 5—40 U.S.). Eliminarea lor urinară la valori de peste 40 U.S. dovedeşte un deficit gonadic, coexistînd cu o puternică stimulare hipofizară ; valori urinare sub 5 U.S. fac dovada unei insuficiente sinteze de gonadotrofine de origine hipofizară.

Dozarea plasmatică a gonadotrofinelor, prin metoda radioimunologică, permite o mai precisă şi mai specifică evidenţiere a variaţiilor titrului gonadotrofinelor F.S.H. şi L.H. Dozarea eliminării urinare a steroizilor ovarieni începe să fie înlocuită astăzi de dozarea lor în plasmă, ale cărei rezultate sînt nu numai exacte, dar şi semnificative pentru o disfuncţie ovariană.

Investigarea biologică s-a îmbogăţit în ultimul timp cu o serie de „teste dinamice", ale căror rezultate pot fi edificatoare pentru natura amenoreii şi anume :

— testul cu Clomifen, prin care se explorează capacitatea hipofizară de sinteză şi excreţie de gonadotrofine ;

— testul cu dexametazon H.C.G., care permite atît evaluarea funcţiei luteinice cît şi a funcţiei androgenice a ovarului.

Determinările cantitative hormonale evidenţiază niveluri crescute, atît ale foliculostimulinei cît şi ale luteostimulinei.

Etiopatogenie. Nu se cunoaşte cauza răspunsului insuficient ovarian la titrurile normale de gonadotrofine la tinerele purtătoare ale acestei anomalii. Ele răspund însă favorabil la o stimulare puternică, obţinută prin administrarea unei doze de 3 ori mai mare de gonadotrofine de origine hipofizară, decît valorile normale la vîrsta respectivă, printr-o secreţie ovariană sigură de hormoni estrogeni, sau chiar printr-o ovulaţie. Această formă de anovulaţie, datorată pe de o parte creşterii luteostimulinei hipofizare, pe de alta creşterii titrului de hormoni androgeni, este foarte sensibilă la inductorii ovulaţiei şi dintre aceştia mai ales la administrarea de citrat de clomifen (Clomid). Mecanismul său de acţiune este central, acţionînd asupra axei hipotalamo-hipofizare şi avînd ca efect eliberarea de gonadotrofine şi, în final, instalarea ciclului ovulator şi, consecinţa lui, ciclul menstrual.

Tratament. Administrarea Clomidului se face pe cale orală (comprimate), în doză de 50 mg/zi, timp de 5 zile. În cazul lipsei de răspuns, doza poate fi crescută la 100 sau chiar 150 mg/zi, timp de 5 zile; rezultatele bune nu întîrzie să apară, instalîndu-se, în cele mai multe cazuri, un ciclu menstrual cvasinormal.

Bibliografie

1. BELAISCH J. — *Rev. Prat.*, 1975, 25, 19, 1 439.

2. SEMPERAIRE C. şi colab. — *Bordeaux Médical*, 1977, 10, 25, 1 741.

Sindromul petelor de „cafea cu lapte" şi stenoză pulmonară

În 1967 G. H. Waston descrie sindromul caracterizat clinic prin asocierea constantă a dermatozei cu pete de „cafea cu lapte" cu stenoza pulmonară şi întîrzierea dezvoltării psihice.

Simptomatologie. Dermatoza cu pete de „cafea cu lapte" este localizată pe trunchi, membrele superioare, coapse, şi mai puţin pe gît şi membrele inferioare.

Stenoza pulmonară este discretă clinic, fiind tradusă printr-un suflu sistolic în focarul pulmonarei. Procesul stenozant poate fi valvular sau supravalvular, neînsoţit de dilataţie poststenotică; de obicei stenoza este puţin strînsă.

Întîrziere psihică de intensitate variabilă; cel mai adesea bolnavii prezintă debilitate mintală şi tulburări de comportament.

Alte anomalii asociate inconstant:

— hipertelorism;

— torace „în carenă";

— cubitus valgus;

— anomalii electrocardiografice: tulburări de conductibilitate intraauriculară; bloc de ramură; deviere de ax electric; prelungirea intervalului P—R.

Etiopatogenia nu este precizată. Sindromul se încadrează în rîndul facomatozelor cu afectarea concomitentă a tegumentelor şi cordului. Numărul de cazuri publicate este foarte redus; pînă în 1973 se cunoşteau doar 7 cazuri, în unele dintre ele dovedindu-se caracterul familial al bolii.

Sindromul se aseamănă din punct de vedere clinic, cu „sindromul L.E.O.P.A.R.D." (vezi acest sindrom); unii autori consideră că ar fi vorba de o formă clinică incompletă a acestui sindrom.

Tratament etiopatogenic nu există. Stenoza foarte strînsă poate beneficia de tratament chirurgical reparator.

Bibliografie

1. WATSON G. H. — *Arch. Dis. Child.*, 1967, 42, 303.

2. PERNOT C., DESCHAMPS J. P., HENRY M., DIDIER F. — *Méd. Infant.*, 1973, 80, 1, 43.

Sindromul pierderii intestinale de proteine

Citrin, în anul 1975, demonstrează existența unei hipoproteinemii prin excreția proteinelor plasmatice în tractusul digestiv.

Gordon în 1959, apoi Schwartz și Jarnum, în același an, descriu *„gastroenteropatia exsudativă"* (the protein-losing gastro-enteropathies), denumire sub care mai este cunoscut sindromul.

În mod normal, intestinul are un dublu rol în metabolismul proteinelor :

1. Pe de o parte, ca organ de absorbție și digestie a proteinelor exogene din aportul alimentar.

2. Pe de altă parte, excretă în lumenul său proteine de origine endogenă, provenite din secrețiile digestive (salivară ; gastrică ; biliară ; pancreatică și intestinală), din descuamațiile intestinale și din plasmă, proteine ce vor fi degradate pînă la stadiul de aminoacizi, care vor fi resorbiți prin mucoasa intestinală.

În cazurile patologice s-a putut demonstra existența unei deperdiții excesive de proteine din plasmă, în tractusul digestiv.

Prezența și identificarea proteinelor plasmatice în lumenul intestinal se poate face prin :

— testul cu proteine plasmatice marcate : I_{131} sau Cr_{51} ;

— injectarea i.v. de macromolecule de sinteză (ex. : polivinil pirolidon) marcate cu iod radioactiv I_{131} (testul Gordon) sau dextran marcat cu Fe_{59} ;

— căutarea proteinelor plasmatice în materiile fecale prin electroforeză, imunoelectroforeză și imunoprecipitare pe geloză.

Se apreciază că cel mai bun test este cu albumina marcată cu Cr_{51}, deoarece el permite aprecierea cantitativă a deperdiției gastrointestinale a proteinelor plasmatice. Testul cu albumină I_{131} permite în schimb studierea simultană a metabolismului proteinei în organism.

Pînă nu de mult, necunoscîndu-se posibilitatea pierderii excesive de proteine în intestin, în situații în care copilul bolnav prezenta edeme cu hipoproteinemie dar fără proteinurie (ca în sindromul nefrotic) sau edeme cu hipoproteinemie și semne de hipovitaminoză, fără proteinuurie (ca în „distrofia edematoasă" prin carența de aport de proteine), stările respective de „edeme cu hipoproteinemie" erau încadrate sub denumirea de „hipoproteinemii idiopatice".

Datorită metodelor moderne de investigație (testul Gordon, imunoelectroforeza proteinelor din conținutul intestinal, biopsia intestinală etc.) s-au putut identifica, din vechiul sindrom de „hipoproteinemie idiopatică", o serie de afecțiuni — digestive sau extradigestive — care evoluează cu hipoproteinemie, așa încît cadrul nosologic al „hipoproteinemiei idiopatice" este în prezent mult restrîns. Astfel, pe lîngă cazurile „idiopatice", uneori cu caracter familial, cunoaștem și forme cu o cauză bine precizată.

Simptomatologie. Gastroenteropatia exsudativă, respectiv „sindromul pierderii intestinale de proteine", realizează un tablou clinic caracterizat esențial prin edeme albe, mari, păstrînd urma presiunii digitale. Ele pot fi discrete și localizate în regiunile declive, dar și generalizate și intense, mergînd uneori pînă la anasarcă. Uneori întreaga simptomatologie se rezumă numai la prezența edemelor.

În cele mai multe cazuri apar însă și alte manifestări clinice :

— convulsii prin hipocalcemie ;

— infecții repetate (prin carențe imunitare, consecutive hipoproteinemiei) ;

— anemie hipocromă, mai rar normocromă sau megaloblastică, prin deficit de absorbție al vitaminei B_{12} ;

— deficit pondero-statural variabil.

Sindromul evoluează de obicei fără diaree, cu scaune de aspect normal. Unele cazuri însă evoluează cu episoade diareice sau chiar cu steatoree (fiind apropiate prin aceasta de „sindromul celiac").

Examenele de laborator evidențiază :

— hipoproteinemie (proteinele sînt scăzute todeauna sub 40 g/litru), cu hipoalbuminemie și hipogammaglobulinemie ; alfa-1 și alfa-2-globulinele pot fi crescute ;

— hipocalcemie și hipocalciurie ;

— anemie feriprivă (hiposideremie).

În schimb, lipemia, colesterolemia, electroliții sanguini și V.S.H. nu sînt modificate.

Anatomie patologică. Examenul macroscopic nu aduce nimic deosebit. În schimb, examenul microscopic este totdeauna edificator, sugerînd că se deosebesc două mari categorii de gastroenteropatii exsudative, după cum deperdiția proteică este legată de alterări ale mucoasei gastrointestinale sau de perturbări organice sau funcționale în drenajul limfatic intestinal. Leziunile interesează epiteliul intestinal sau căile limfatice.

Etiopatogenie. Mecanismul patogenic este încă insuficient precizat. Se pare că un catabolism exagerat al proteinelor plasmatice și o pierdere intestinală de albumine, favorizată de anomalii intestinale (de permeabilitate a mucoasei), ar determina hipoproteinemia severă și astfel și celelalte manifestări clinico-biologice din cadrul bolii.

În ultimii ani s-au putut identifica peste 40 varietăți etiologice de gastro-enteropatii exsudative, dintre care unele nu se întîlnesc la copii. Unele sînt afecțiuni ale tractusului digestiv iar altele extradigestive, dar cu răsunet la nivelul intestinului.

Gastroenteropatia exsudativă poate fi prezentă în :

I. Afecțiuni gastrice.

1. *Gastrită Ménetrier* sau *„poliadenomatoza stomacului"*, o gastrită hipertrofică gigantă, excepțională la copii (pînă în prezent au fost publicate numai cîteva cazuri).

2. *Gastroenterita acută* poate realiza o hipoproteinemie tranzitorie prin deperdiție proteică.

3. S-a descris prezența hipoproteinemiei prin deperdiție și în unele gastrite atrofice, în cancerul gastric și în ulcerul peptic post-gastrectomie (afecțiuni foarte rare la copii).

II. Afecțiuni intestinale organice.

1. *Colita ulceroasă,* întîlnită relativ frecvent și la copii.

2. *Ileită (enterită) regională.*

3. *Boala Whipple* (lipodistrofia intestinală), care evoluează ca un sindrom celiac în endocardită și poliartrită ; este excepțională la copii.

4. *Intestin „mic"* (anatomic sau funcțional).

5. *Limfogranulomatoza intestinului.*

III. Afecțiuni care tulbură circulația limfatică intestinală.

Aceasta se poate realiza prin :

1. *Blocaj organic* ca în *„boala limfangiectaziilor intestinale"* (Waldmann). În această afecțiune edemele, care constituie singura manifestare clinică, apar de la naștere sau din primele luni de viață ; au o evoluție cronică cu acutizări în timpul

cărora se generalizează, asociindu-se frecvent și epanșamente (revărsări) chiloase în seroase. În perioadele de remisiune, edemele rămîn localizate la membre, adeseori fiind asimetrice. Limfangiectaziile pot fi puse în evidență prin limfografie sau prin biopsia intestinului subțire, care arată prezența dilatațiilor limfatice, sub un epiteliu cu vilozități normale.

Gastroenteropatia exsudativă poate să apară și în caz de *malformații și blocaje, congenitale sau dobîndite* (prin tumori, inflamații) *la nivelul canalelor colectoare limfatice*. Limfografia precizează diagnosticul.

2. *Supraîncărcarea funcțională a limfaticelor intestinale* în unele afecțiuni cardiovasculare și în primul rînd în pericardita constrictivă. În această afecțiune se incriminează fie blocajul canalelor limfatice prin fibroză mediastinală fie staza venoasă, care împiedică drenajul — prin rețeaua portală — apei și electroliților la nivelul intestinului. Acestea vor trece în circulația limfatică pe care o supraîncarcă (uneori creează limfangiectazii) favorizînd exsudația de proteine în lumenul digestiv.

Existența unor leziuni limfatice secundare supraîncărcării poate explica regresiunea deperdiției după cura chirurgicală a pericarditei constrictive.

3. *În unele nefroze* s-au pus în evidență limfangiectazii intestinale, care ar favoriza o pierdere de proteine în lumenul intestinal; deperdiția intestinală de proteine dispare în timpul remisiunii bolii.

4. *În sindromul nefrotic*. Studii experimentale recente demonstrează că enteropatia joacă un rol secundar în instalarea sindromului nefrotic; ea ar reprezenta participarea intestinală la sindromul edematos. În aceste condiții, deperdiția digestivă nu poate fi un factor inițial al hipoproteinemiei, dar joacă un rol secundar, alături de proteinurie, agravînd sau prelungind hipoproteinemia.

IV. Boala celiacă, „enteropatia de gluten" sau „sprue celiac".

Aceasta este o boală probabil genetică, determinată de o genă dominantă cu penetranță moderată, care produce hipoproteinemie prin malabsorbție. Este dovedită însă și existența unei deperdiții intestinale de proteine plasmatice. Hipoproteinemia datorită enteropatiei exsudative dispare la o dietă fără gluten (gliadină); nu există însă un paralelism strict între evoluția bolii celiace și a enteropatiei exsudative. Există forme clinice cu intoleranță definitivă la gluten și altele cu intoleranță temporară (care cu timpul se vindecă fără urmări).

V. Alergia gastrointestinală la laptele de vacă. Unele carențe caracteristice alimentației exclusive cu lapte de vacă tulbură formarea unor enzime (citocromoxidaze; peroxidaze) indispensabile menținerii troficității normale a epiteliului intestinal, leziunile lui favorizînd pierderea de proteine (enteropatie exsudativă). Alergia la laptele de vacă determină hipoproteinemie, eozinofilie și hemoragii intestinale oculte (cauză de anemie secundară). Trecerea anormală în sînge a unor proteine numai parțial digerate, provenite din laptele de vacă (probabil betalactoglobulina), induce pierderea de proteine plasmatice (enteropatie exsudativă) prin leziuni anatomice și funcționale ale mucoasei intestinale, odată cu scaunele apoase, sanguinolente sau chiar steatoreice. Hipoproteinemia dispare la o dietă fără lapte sau odată cu vîrsta; de obicei, după vîrsta de 1—2 ani copiii pot primi lapte în alimentaţie, fără a prezenta fenomene de intoleranţă.

VI. Hipogamaglobulinemia şi enteropatia exsudativă. Pierderea proteică din gastroenteropatia exsudativă comportă şi pierderea de imunoglobuline, al căror nivel seric va fi scăzut (deşi sinteza lor este normală), avînd drept consecinţă tendinţa crescută la infecţii.

Scăderea imunităţii la aceşti bolnavi este indusă atît prin diminuarea anticorpilor circulanţi cît şi prin tulburarea imunităţii tisulare, printr-o limpofenie secundară unei pierderi intestinale de limfocite, paralele cu pierderea proteică.

La rîndul lor, hipogamaglobulinemiile dobîndite sau congenitale pot induce o gastroenteropatie exsudativă, fapt constatat prin prezenţa la autopsia unor agammaglobulinemici, a unor leziuni de fibroză difuză a tractusului digestiv şi limfangiectazii secundare.

Prezenţa unor edeme (albe, moi) localizate sau generalizate, cu hipoproteinemie, la un bolnav la care nu se poate pune în evidenţă o carenţă de aport proteic şi nici o pierdere evidentă de proteine plasmatice (la nivelul rinichilor, ca în sindromul nefrotic sau la nivelul tegumentelor, ca în arsurile întinse sau în eczema zemuindă întinsă) un defect de sinteză hepatică sau un sindrom de malformaţie intestinală (manifestat în principal prin diaree cronică sau recidivantă, de obicei cu steatoree), impune orientarea diagnosticului spre o gastro-enteropatie exsudativă, a cărei prezenţă şi etiopatogenie pot fi precizate prin mijloace actuale de investigaţie.

Tratament. Terapeutica gastroenteropatiilor exsudative urmăreşte două obiective principale :

— înlăturarea cauzei (tratament etiologic) ;

— corectarea hipoproteinemiei (tratament simptomatic).

Tratamentul etiologic vizează afecţiunea cauzală şi constă în :

— regim de „excludere" în boala celiacă şi în enteropatia alergică la laptele de vacă ;

— regim dietetic cu reducerea grăsimilor obişnuite şi înlocuirea lor cu acizi graşi care au mai puţin de 10 atomi de carbon (obţinuţi prin distilarea fracţionată a uleiului de nucă de cocos) în enteropatia prin supraîncărcare limfatică ;

— tratament „de substituţie" în agammaglobulinemie ;

— tratamentul anemiei feriprive ;

— tratamentul chirurgical în leziunile digestive şi în blocajul limfaticelor gastrointestinale ;

— tratamentul chirurgical al pericarditei constrictive.

Corectarea hipoproteinemiei prin regimuri alimentare hiperproteice nu şi-a dovedit eficienţa. Se recurge, din acest motiv, la perfuzii de soluţii de aminoacizi şi de albumină, în special în formele severe şi pentru o scurtă perioadă de timp.

Administrarea lor prelungită poate avea un răspuns paradoxal, accentuînd şi mai mult deperdiţia intestinală de proteine ; mai mult, s-a dovedit că pot chiar inhiba sinteza proteică hepatică.

Bibliografie

1. MARTINI G. A., STROHMEYER G., BÜNGER P. — *Dtsch. med. Wschr.*, 1960, 85, 586.
2. POLONOWSKI CL., COLIN J. — Les explorations biochimiques en pédiatrie, Ed. Exp. Sci. franç., Paris, 1963, 152.
3. MARCHAL CLAUDE — Les gastro-entéropathies exsudatives chez l'enfant, Ed. Georges Thomas, Nancy, 1965.

4. LEIBER B., OLBRICH G. — Die klinischen Syndrome, Ed. Urban și Schwarzenbeng, München-Berlin-Wiena, 1966, 478.
5. NEIMAN N., PIERSON M., MARCHAL CL. — *J. Méd. Montpellier*, 1969, 2, 66.
6. GEORMĂNEANU M. — Pediatrie, Ed. Didactică și Pedagogică, București, 1978, 315 ; 320.

Sindromul poststreptococic

Diminuarea incidenței reumatismului articular acut (R.A.A.) în populația infantilă, evident în ultimii 8—10 ani, în special în țările cu standard de viață crescut sau mediu, a determinat o reconsiderare a potențialului patogen al infecțiilor cu setreptococ β-hemolitic din grupa A.

Mai mult, caracterul latent al multor procese patologice determinate de streptococul hemolitic (S.H.) și caracterul aparent benign al unora din aceste infecții, dar al căror potențial evolutiv poate fi sever, a determinat gruparea tuturor manifestărilor clinice determinate de o infecție streptococică, sub denumirea de *„sindrom poststreptococic“* (S.P.S.).

Faptul că terapia cu antibiotice a anginelor streptococice (certe sau numai posibil streptococice) a devenit o practică cvasiobligatorie în cele mai multe țări, a făcut ca complicațiile bolii streptococice să devină nu numai rare, dar și mai puțin severe. Incidența R.A.A. a scăzut considerabil iar așa-zisele forme de „reumatism malign“ aproape că au dispărut complet ; rarități au devenit și alte activități reumatice : eritemul Leyner, nodulii Maynet, coreea.

Infecția streptococică acută și cronică, capătă astăzi o altă pondere iar diagnosticarea și tratarea ei devin o necesitate stringentă, ca principale mijloace de profilaxie a S.P.S.

Etiopatogenie. După pătrunderea în organism a S.H., organismul gazdă poate să rămînă în stadiu de purtător asimptomatic al acestei infecții sau, de cele mai multe ori, să dezvolte reacții imunologice decelabile prin punerea în evidență a anticorpilor circulanți specifici ; în urma atacului agresiv infecțios și a măsurilor de apărare a organismului, poate să apară sau nu starea de boală. Pentru infecția cu S.H. se admite că la 100 de cazuri de contacți, 95—97% sînt biologic contaminați iar starea de boală manifestă apare numai la 1% din totalul cazurilor. Din acest punct de vedere, contrar a ceea ce se credea în timpul din urmă, S.H. din grupa A este moderat patogen iar în ultimii ani virulența și agresivitatea sa a scăzut considerabil.

S.P.S. se dezvoltă după o infecție streptococică aparent banală, alteori severă, a rinofaringelui ; rareori, după o streptococie cutanată, un abces, o supurație (pleurezie) sau o artrită purulentă.

Frecvența apariției S.P.S. după angina streptococică se datorează bogăției vascularizației periamigdaliene și faringiene, care favorizează difuziunea S.H. în sînge și eliberarea unor produși de degradare care devin antigene pentru organismul uman, contribuind astfel la apariția reacției inflamatorii generale postinfecțioase.

Vîrsta frecvenței maxime a S.P.S. este a doua copilărie, cu variații largi între 4 și 15 ani ; excepțional s-a constatat și la vîrsta de 2 ani.

Angina, aparent benignă, tratată incomplet sau incorect, după 1—3 săptămîni poate declanşa reacţia inflamatorie generală şi apariţia unui răspuns patologic general, o autentică maladie inflamatorie poststreptococică ale cărei caractere etiologice şi evolutive sînt :

— succedă unei infecţii streptococice, dar după o perioadă de latenţă de 1—3 săptămîni (pentru coree, perioada de latenţă variază între 1—6 săptămîni) ;

— S.P.S. poate rămîne latent sau oligosimptomatic şi uneori tradus doar prin teste inflamatorii pozitive asociate cu o stare subfebrilă, paloare şi astenie ;

— alteori simptomatologia este severă, complexă, cu localizare cardiacă, articulară (poliartrită fluxională şi mobilă), coree acută.

Simptomatologia este nespecifică şi variată. Semnele generale şi biologice, constante dar nespecifice, sînt :

— febră crescută „în platou“, uneori numai febricule prelungite ; numai excepţional febra poate să lipsească ;

— leucocitoză cu granulocitoză moderată ;

— anemie hipocromă ;

— V.S.H. crescută la peste 50 mm/oră ;

— hiperfibrinemie de peste 5 g/l ;

— prezenţa proteinei C reactivă ;

— creşterea alfa$_2$-globulinelor şi a gamaglobulinelor plasmatice ;

— titrul ASLO crescut de la 333 U la 2 500 U, caracteristic infecţiei streptococice recente ; ascensiunea titrului ASLO se produce de obicei după primele 7 zile de la debutul infecţiei streptococice, pentru a atinge titrul maxim după 30 de zile şi a reveni la normal după 3—4 luni.

De remarcat că hiperlipemia poate creşte în mod artificial, „fals“ titrul ASLO.

În 25% din infecţiile cu streptococ beta-hemolitic grupa A, valorile ASLO pot rămîne nemodificate, în ciuda existenţei unui S.P.S. ; alteori, rezultatele sînt fals pozitive, datorită nespecificităţii lor, titrul ASLO crescînd şi în infecţii cu streptococi din grupa C şi G.

În cazul unor rezultate dubioase sau dificil de interpretat, se indică cercetarea simultană şi a altor enzime serice (antihialuronidază, antistreptokinază), coroborarea rezultatelor decelînd în 90—95% din cazuri infecţiile streptococice.

Vechile şi clasicele criterii de diagnostic ale R.A.A., postulate de către T. Jones încă din anul 1944, distingeau :

— 5 criterii majore : cardită, poliartrită ; coree ; noduli subcutanaţi Meynet ; eritem marginal Leyner ;

— 5 criterii minore : febră ; creşterea V.S.H. ; creşterea intervalului P—R la ECG ; o infecţie streptococică recentă în antecedente ; antecedente personale de R.A.A. sau sechele după o cardită reumatică.

După această netă împărţire, era suficient ca bolnavul să prezinte două semne majore sau un semn major şi două semne minore, pentru a se stabili diagnosticul de R.A.A. Aceste criterii sînt valabile şi astăzi, dar rareori bolnavii mai prezintă astăzi R.A.A.

Nici clasificarea lui Eli Davis (1970) nu şi-a pierdut valabilitatea ci numai actualitatea. El admitea, în scop diagnostic, asocierea simptomatică următoare :

1. Cardită + poliartrită acută (fugace).

2. Cardită + coree.

3. Coree + poliartrită acută.

4. Cardită sau coree + puseuri reumatismale anterioare, eritem marginal sau noduli subcutanaţi.

5. Antecedente reumatismale cu cardită + poliartrită acută fugace și unul din semnele minore de boală din clasificarea lui Jones.

6. Poliartrită acută mobilă + semne minore de boală, la un copil ai cărui părinți prezintă reumatism articular acut.

Această clasificare reprezintă indubitabil un progres față de cea a lui Jones, dar nu include și formele clinice latente.

Din anul 1968, de cînd J. E. Fidelle a reconsiderat clinica și etiopatogenia infecțiilor reumatismale, se vorbește despre „sindromul poststreptococic“, care include :

I. — Monopoliartrite.

II. — Cardite.

III. — Forme minore ale S.P.S., care cuprind :

a) poliartralgii febrile ;

b) angine streptococice trenante ;

c) tulburări nespecifice de conducere atrio-ventriculară.

I. Mono- sau poliartritele sînt relativ frecvente, reprezentînd 10—25% din totalul atingerilor articulare ale copilului.

Interesează una sau mai multe articulații, de obicei articulațiile mari ale membrului superior sau inferior și numai rareori ale celor interfalangiene sau tibio-tarsiene.

Sînt adesea însoțite de febră și se stabilizează în 2—3 luni fără tratament ; sînt foarte sensibile la tratament, vindecarea clinică survenind în 2—3 zile, iar cea biologică în 2 săptămîni.

Dacă profilaxia S.P.S. se face corect după vindecarea clinică și biologică, recăderile sînt rare.

II. Carditele. Semnele clinice indubitabile care definesc o cardită sînt :

— apariția unui suflu organic ;

— cardiomegalie ;

— insuficiență cardiacă ;

— pericardită.

Apariția unui suflu, adesea sistolic, de insuficiență mitrală cu caractere organice sau în „jet de vapori“, cu maximum de intensitate apexian, cu iradiere predominant către axilă, care nu se modifică cu poziția sau cu respirația, apărut brusc sau insidios la un bolnav cu cord indemn, sugerează totdeauna S.P.S. cu cardită.

Suflul poate fi uneori diastolic sau sistolo-diastolic.

Cardiomegalia, tradusă sau nu prin existența unor sufluri cardiace, este un semn major de cardită poststreptococică și se însoțește totdeauna de tahicardie ce persistă și în repaus (și chiar în somn) la valori de peste 100 contracții/minut, cu asurzirea sau diminuarea zgomotului I și tulburări de ritm cardiac.

În cele mai multe cazuri, nu există o relație directă între cardită și manifestările articulare ; mai mult, formele severe de cardită fie că nu se însoțesc de mono- sau poliartrite fie, dacă coexistă, acestea sînt discrete.

Testele biologice sînt profund alterate.

Evoluția este severă, adesea rapidă către insuficiență cardiacă ; chiar și după un tratament profilactic corect aplicat, riscul recăderilor și recidivelor este mare.

Cardita în S.P.S. se poate manifesta sub forma insuficienței mitrale, insuficienței aortice sau a ambelor combinate ; alteori și cu instalare mai tîrzie apare stenoza mitrală, miocardita (manifestată prin cardiomegalie și insuficiență cardiacă), pericardita.

În S.P.S., carditele sînt grupate în 4 categorii :

1) Cardite ușoare (gradul III). Cordul pare normal de volum, nu sînt semne periferice de insuficiență cardiacă și numai excepțional se poate asocia pericardită. Suflurile cardiace au tendință la regresiune (atît cele mitrale cît și cele aortice).

2) Cardite moderate, în care suflurile sînt intense, dar nu există semne de insuficiență cardiacă.

3) Cardite severe potențial, în care suflurile sînt intense, cardiomegalia este moderată, dar se poate agrava rapid.

4) Cardite severe, determinate de insuficiență mitrală sau/și aortică, cardiomegalie și semne de insuficiență cardiacă centrală și periferică.

III. Sindroame poststreptococice minore (S. P. S. M.). Această categorie a S.P.S. este cea mai frecventă complicație a infecțiilor streptococice.

S.P.S.M. este caracterizat prin :

— o infecție streptococică în antecedentele recente ;

— ASLO crescut ;

— V.S.H. crescut la peste 50 mm/oră ;

— izolarea în exsudatul faringian a S.H. (rară) ;

— proteină C reactivă prezentă ;

— febră ;

— poliartralgii fără modificări obiective articulare ;

— modificări ECG ;

— absența carditei.

a) *Poliartralgiile febrile* sînt prezente sub forma unor dureri articulare de intensitate variabilă, mono- sau poliarticulare, migratorii, cu evoluție fie continuă fie discontinuă, dar fără semne inflamatorii în regiunea articulațiilor afectate. Ele răspund foarte bine la tratamentul corticoterapic.

b) *Anginele streptococice trenante* cu evoluție de peste 3 săptămîni, evoluînd cu probe biologice pozitive (V.S.H. crescut peste 50 mm/oră, proteină C reactivă prezentă) și clinic (tahicardie, febricule) constituie forma cea mai frecventă a S.P.S.M., cea care netratată corect poate determina apariția marilor „drame“ cardiovasculare poststreptococice.

c) *Tulburările nespecifice de conducere atrioventriculară,* apărute la bolnavi fără nici un semn de suferință cardiacă, sînt interpretate ca o manifestare funcțională de răspuns la agresiunea streptococică. Dar aceste modificări sînt nespecifice (ele apar în procent de 3—6% la indivizi normali, dar cu alte boli infecțioase).

Ele se traduc electrocardiografic prin :

— alungirea intervalului P—R, la peste 0,18 secunde (N = 0,12 secunde) constituie cea mai frecventă modificare de conducere atrioventriculară la copil. Mai mult chiar, s-a postulat că alungirea intervalului P—R, după excluderea difteriei sau intoxicației digitalice, constituie foarte probabil un semn de existență a S.P.S.M. ; P—R depășind 0,20 secunde, ar fi chiar protognomonic pentru acest sindrom ;

— **perioadele Luciani-Wenckebach**, caracterizate printr-o succesiune de complexe QRS normale, comandate sinuzal, dar cu alungire progresivă a intervalului P—R pînă la blocarea unei unde P ; semnificația acestei anomalii nu este mai severă decît mărirea intervalului P—R ;

— accelerarea ritmului comandat de nodul Tawara ;

— bloc atrio-ventricular (excepțional).

Tot în cadrul larg al S.P.S. intră și alte complicații infecțioase, în afara celor sus-prezentate :

1) Coreea minor (Sydenham) ; pînă în prezent nu este încă suficient precizat dacă aparține sau nu reumatismului articular poststreptococic. Ea se poate prezenta fie ca manifestare neuropsihică unică (tulburări de scris, de vorbire, tulburări emoţionale, mişcări involuntare neintenţionale bilaterale ale membrelor superioare) fie asociată cu alte manifestări reumatice (artralgii, febră).

2) Sindrom nefrotic acut poststreptococic, manifestat prin edeme, hematurie, proteinurie, leucociturie, oligurie, hipertensiune arterială.

3) Nefrita acută difuză, provocată în special de streptococul hemolitic tip $A_{12, 4, 2, 6, 25}$, manifestată prin hematurie, hipertensiune arterială, insuficienţă cardiacă stîngă, edeme, oligurie şi retenţie ureică, la 2—3 săptămîni de la o anghină premonitorie.

Tratament. S.P.S. necesită un tratament complex, corect şi mai ales suficient în timp, pentru a preîntîmpina cardita sau dacă a apărut deja, recidivele şi complicaţiile posibile.

Antibioterapia penicilinică constituie măsura curativă, dar şi profilactică de elecţie, în acelaşi timp, cea mai eficientă. Penicilina constituie şi după atîţia ani de utilizare, cel mai activ antibiotic antistreptococic, la care nu s-a descris încă rezistenţa.

Se utilizează în scop curativ Penicilina G injectabilă în doze de 100 000 U/kg/zi (în medie 1—2 milioane U/zi la copilul şcolar) timp de 10 zile, după care se va continua un tratament profilactic. În caz de alergie penicilinică, se recomandă eritromicină, i.m. sau oral, în doze de 20—30 mg/kg/zi.

Tratamentul antiinflamator constă astăzi numai în utilizarea medicaţiei corticosteroide ; aspirina nu se mai utilizează din cauza dozelor eficiente prea mari, apropiate de cele toxice.

În general, corticoterapia se utilizează în cure prelungite, variind între 2 şi 5—6 luni, în funcţie de forma clinică. Deşi se exprimă adeseori opinia că în doze echivalente toate preparatele cortizonice au acţiune similară, cercetări recente (Nestor R. şi colab. în 1978) demonstrează că unele cazuri care nu au răspuns la dozele uzuale de prednison, au răspuns foarte bine la triamcinolon. Cu toate că noile preparate cortizonice (triamcinolon, dexametazon, betametazon) au acţiune mai intensă, utilizarea lor în tratamentul prelungit, în special la copii, nu este larg indicată, din cauza efectelor secundare mai numeroase şi mai severe decît ale prednisonului.

După Hayem F. şi Dooneve R. (1974), tratamentul corticoterapic în S.P. se va face diferenţiat.

Mono- sau poliartritele beneficiază de o corticoterapie cu Prednison, pe timp de 8 săptămîni.

1. În primele 3 săptămîni (tratament de atac) se efectuează :

a) la copii sub 30 kg greutate corporală :

— 2 mg/kg/zi + 10 mg = o săptămînă ;
— 2 mg/kg/zi = o săptămînă ;
— 2 mg/kg/zi — 10 mg = o săptămînă.

b) la copii de peste 30 kg greutate corporală :

— 70 mg/zi = 2 săptămîni ;
— 60 mg/zi = 1 săptămînă.

2. În următoarele 5 săptămîni, tratament descrescînd („înţărcare“) cu descreşterea continuă săptămînală de 10 mg, iar de la doza de 20 mg/zi, cu cîte 5 mg zilnic.

Carditele :

A. *Uşoare,* în care tratamentul corticoterapic durează 10 săptămîni :

1. În primele 3 săptămîni (tratament de atac) :

a) la copii cu greutate sub 30 kg, 2 mg/kg/zi + 10 mg.

b) la copii peste 30 kg, 70 mg/zi.

2. În următoarele 7 săptămîni, tratament descrescînd („înţărcare“), prin scădere treptată ; din a 6-a săptămînă se poate administra în mod discontinuu la două zile.

B. *Moderate,* cu corticoterapie pe timp de 12 săptămîni :

1. În primele 6 săptămîni (tratament de atac) :

a) la copii cu greutate sub 30 kg :

— 2 mg/kg/zi + 10 mg = 2 săptămîni ;

— 2 mg/kg/zi = 2 săptămîni ;

— 2 mg/kg/zi — 10 mg = 2 săptămîni.

b) la copii cu peste 30 kg greutate corporală, 70 mg/kg/zi, 6 săptămîni.

2. În următoarele 6 săptămîni, tratamentul descrescînd („înţărcare“), prin scăderea dozelor pînă în săptămîna a 9-a, cînd se poate trece la administrare discontinuă, la 2 zile.

C. *Severe,* cu corticoterapie timp de 14 săptămîni :

1. În primele 8 săptămîni (tratament de atac) :

a) la copii cu greutate sub 30 kg greutate corporală :

— 2 mg/kg/zi + 10 mg = 4 săptămîni ;

— 2 mg/kg/zi = 2 săptămîni ;

— 2 mg/kg/zi — 10 mg = 2 săptămîni.

b) la copii cu peste 30 kg greutate corporală, 70 mg/zi timp de 8 săptămîni.

2. În următoarele 6 săptămîni tratament descrescînd („înţărcare“) prin scăderea progresivă a dozelor, din săptămîna a 9-a putîndu-se trece la tratament discontinuu, la 2 zile.

În formele prelungite de S.P.S., dacă tratamentul corticoterapic necesită continuare pe o perioadă mai mare de 5—6 luni, este riscant ; de aceea se recomandă în astfel de cazuri înlocuirea corticoterapiei cu salicilat de sodiu 0,50 g/an/zi (asociat în aceleaşi doze cu bicarbonatul de sodiu) sau cu aspirină 0,10 g/kg/zi.

S.P.S. minor trebuie tratat cu toată seriozitatea, deoarece nu se cunoaşte niciodată potenţialul evolutiv ; nu de puţine ori, după un debut şters, se instalează o cardită severă. Din acest motiv, corticoterapia se va institui precoce.

Durata tratamentului este de 8 săptămîni, efectuat :

1. În primele săptămîni (tratament de atac) :

a) la copii sub 30 kg greutate corporală, cu 2 mg/kg/zi + 10 mg ;

b) la copii cu peste 30 kg greutate, 70 mg/kg/zi.

2. În următoarele 5 săptămîni, tratament descrescînd („înţărcare“) cu descreşterea dozelor, din săptămîna a 4-a sau a 5-a putîndu-se trece la administrare discontinuă, la 2 zile.

Controlul biologic în S.P.S.M., după tratament, se va face prin repetarea V.S.H. şi ASLO la 2 luni timp de 1 an, apoi la 3—4 luni, timp de încă un an.

Fenomenul cunoscut sub denumirea de „rebound“, apare uneori în timpul tratamentului corticoterapic, odată cu reducerea dozelor sau la trecerea de la administrarea zilnică la cea discontinuă şi se manifestă clinic prin reapariţia febrei, artralgiilor sau accentuarea suflurilor vechi, iar biologic prin V.S.H. şi ASLO crescute.

Rebound-ul se remite spontan sau prin administrare de aspirină.

Tratamentul corticoterapic în S.P.S. are însă şi efecte secundare, de care trebuie ţinut cont, mai ales avînd în vedere faptul că tratamentul este îndelungat (depăşind uneori chiar 3 luni).

Prin acţiunea sa antianabolizantă, corticoterapia determină oprirea creşterii staturale şi scăderea activităţii gonadice.

Hemoragiile digestive superioare și ulcerul gastroduodenal apar foarte rar, uneori chiar la multe luni de tratament și nu pot fi preîntîmpinate de medicația antiacidă administrată concomitent ; perforația digestivă apare de obicei la doze mari (de peste 50 mg/zi).

Psihopatia cortizonică (depresie, euforie, psihoze) este rară la copii, dar atunci cînd apare impune suprimarea tratamentului.

Deperdiția de kaliu, retenția de natriu, acțiunea hiperglicemiantă și creșterea susceptibilității la infecții prin deprimarea mecanismelor de apărare imună constituie incidente ale corticoterapiei, care vor fi contracarate prin administrare de kaliu, printr-un regim alimentar hipoglicemiant, hipoproteic, hiposodat și prin respectarea unor măsuri igienice și epidemiologice deosebite.

Repausul prelungit la pat este indicat uneori în formele de S.P.S. cu cardită ; el va dura atîta timp cît nu dispar semnele biologice de activitate a bolii. Mobilizarea se va face apoi progresiv, ca timp și efort.

Tratamentul medicamentos și igieno-dietetic se va face în funcție de cîțiva parametri clinici și biologici :

— dispariția sau reapariția poliartritelor ;

— dispariția sau apariția de sufluri cardiace ;

— existența cardiomegaliei ;

— existența insuficienței cardiace în absența unei valvulopatii preexistente ;

— apariția nodulilor Meynet sau a eritemului marginal ;

— febra persistentă mai mult de 3 zile consecutive ;

— tahicardie superioară ritmului de 100/minut, în timpul somnului ;

— prezența proteinei C reactive.

Existența sau persistența acestor simptome clinico-biologice impune prelungirea tratamentului și multă circumspecție în dictarea unui prognostic.

Riscul de reșute este crescut, în special în primii 3 ani care urmează atacului inițial al bolii ; el este mai crescut la bolnavii cu sechele vasculare sau la cei cu cardiomegalie reziduală, precum și la copilul din perioada imediat postpubertară.

Profilaxia S.P.S. se realizează prin penicilinoterapie pe timp îndelungat, utilizîndu-se fie Benzatin Penicilină (Moldamin, Extencilline) în doză de 600 000 U/săptămînal sau 1 200 000 U la 2 săptămîni fie Penicilină V, 300 000 U la 8 ore, înainte de mese. În cazuri de reacție adversă la Penicilină se administrează eritromicina.

În funcție de severitatea S.P.S., durata profilaxiei penicilinice este variabilă :

— în cardiopatii ușoare pînă la 5 ani ;

— în S.P.S. minor pînă la 1 an ;

— în cardiopatii severe, pînă la vîrsta de 15 ani sau în cazuri de cardiomegalie toată viața.

În cazul anginelor posibil streptococice, se indică penicilinoterapia injectabilă timp de 10 zile, instituirea tratamentului făcîndu-se chiar înainte de a se primi rezultatul de la exsudatul faringian, pentru a nu se pierde un timp prețios.

Asanarea focarelor infecțioase (amigdale, carii dentare) se recomandă sub protecție antibiotică și nu în perioada activă a bolii.

Controalele periodice biologice V.S.H., ASLO, ECG se indică tot în funcție de forma clinică de S.P.S.

Sterilizarea S.H. la purtători se impune cu atît mai mult cu cît este vorba de o colectivitate de copii preșcolari sau școlari (la care riscul de infecţie manifestă cu S.H. este foarte crescut) fie prin administrarea de penicilină V timp de 10 zile (în 3 prize zilnice) fie de Moldamin (600 000 U la copilul preşcolar şi 1 200 000 U la copilul mare).

Bibliografie

1. JONES T. — *J. Amer. med. Ass.*, 1944, 126, 481.
2. FEINSTEIN A. R., SPAGNULO M. — *J. Amer. med. Ass.*, 1961, 175, 1 117.
3. MIROWSKI M., ROSENSTEIN B. J., MARKOWITZ M. — *J. Pediat.*, 1964, 33, 334.
4. FIDELLE J. E. — *Medicorama*, 1968, 51, 52.
5. MARKOWITZ M. — *Circulation*, 1970, 41, 1 077.
6. DAVIS ELI — *Lancet*, 1970, 1, 1 043.
7. ATTAL G. — *Méd. Infant.*, 1971, 10, 8, 527.
8. GRENIER B. — *Ann. Pédiat.*, 1973, 20, 3, 263.
9. HAYEM F., DOONEVE R. — *Rev. Prat.*, 1974, 24, 44, 3 823.
10. KARLSON P., SEKERIS C. E. — *Minerva Med.*, 1974, 65, 1 227.
11. DAVID H. P., STREETEN M. B., PHIL MRCP D. — *J. Amer. med. Ass.*, 1975, 232, 10, 1 041.
12. GOUST J. M., MOULIAS R. — *Rev. Prat. (Paris)*, 1975, 25, 15, 1 075.
13. PEILLON F. — *Rev. Stomat. (Paris)*, 1975, 76, 5, 369.
14. SOUDON PH., TOUMIEUX C. M., COHEN G., FIDELLE E. J. — *Vie Médicale*, 1975, 56, 29, 2 353.
15. MANICATIDE EL., HORHOGEA G. — *Viaţa medicală (Buc.)*, 1976, 23, 9, 271.
16. GEORMĂNEANU M., WALTER A. — *Pediatria (Bucureşti)*, 1976, 25, 2, 99.
17. NESTOR R., SIMA I., GEORGESCU G. — *Viaţa medicală (Buc.)*, 1978, 25, 10, 469.

Sindromul „Trisomie 9 p"

Prima descriere a sindromului aparţine din 1969 lui Leget-Piet L. şi Pinneau M.; ulterior, în 1973, O. M. Rethore şi colab. completează descrierea sindromului cu noi date genetice.

Cunoscut şi sub denumirea de *„trisomia braţului scurt al cromozomului 9"*, sindromul este caracterizat clinic prin dismorfie craniofacială, dismorfie scheletică, anomalii caracteristice ale dermatoglifelor şi întîrzierea dezvoltării psihice.

Sindromul poate fi pur, prezentînd simptomatologia susprezentată sau asociat la diverse alte trisomii sau monosomii, tabloul simptomatic completîndu-se cu unele anomalii caracteristice acestora din urmă.

Simptomatologie.

Dismorfia craniofacială, este manifestată prin:

— microcefalie şi/sau brahicefalie;

— globi oculari mici, înfundaţi în orbite; excepţional anoftalmie; epicantus bilateral;

— fante palpebrale oblice în jos şi în afară;

— nas mare, globulos, faţa aplatizată;

— buza superioară lasă dinţi descoperiţi prin contractură permanentă;

— la deschiderea gurii, faţa devine asimetrică, bolnavul prezentînd ca aspect caracteristic, „rictusul" asimetric;

— boltă palatină ogivală;

— urechi malformate, mari, decolate sau jos implantate;

— gît scurt.

Dismorfii scheletice. Din marele număr de anomalii osteoarticulare, cele ale mîinilor sînt caracteristice:

— brahimezofalangie; metacarpiene foarte lungi;

— clinodactilie;

— hiperlaxitate interfalangiană ;

— unghii mici, cu aspect de „gheară".

Anomalii toracice :

— torace în pîlnie ;

— torace scurt, determinat de coloana vertebrală cervicală hipoplazică.

Întregul sistem osos prezintă maturaţia osoasă întîrziată.

Anomalii ale dermatoglifelor :

— pliu palmar transvers unic sau absent ;

— triradius în poziţie anormală sau absent ;

— accentuarea imaginilor tenariene (figurile sînt însă indescifrabile) şi reducerea celor hipotenariene ;

— bucle şi turbioane în regiunea distală a palmelor ;

— exces de arcuri, în detrimentul turbioanelor în pulpa digitală.

În cazurile cercetate, dermatoglifele părinţilor bolnavilor au fost normale.

Întîrzierea dezvoltării psihice este destul de severă, gradul de debilitate mintală fiind de regulă apreciat la un Q I sub 50.

Retardul psihic este însoţit, de cele mai multe ori, şi de un retard motor moderat ; hipotonia generalizată, deşi nu este severă, împiedică mişcările capului, sau aceste mişcări sînt făcute cu „stîngăcie" şi nesiguranţă.

Examenul anatomopatologic a evidenţiat importante leziuni în S.N.C. şi în unele viscere.

În S.N.C. anomaliile sînt prezente în special în structurile derivate din rombencefal : emisfere mici, larg separate ; dilataţia ventriculului IV, în absenţa oricărui obstacol în circulaţia normală a L.C.R.

Foarte recent, Mace E. S. şi colab. (1978) descriu noi tipuri de leziuni histopatologice sub forma unor cuiburi de ţesut primitiv embrionar, insinuate în masa de ţesut normal a organului respectiv. Aspectul cel mai caracteristic a fost descris în ficat, deşi există schiţat şi în alte organe (splină, rinichi).

Etiopatogenic. Din punct de vedere genetic, anomalia se prezintă sub aspecte foarte variate. Adeseori liber, prezentîndu-se sub forma unui mic element supranumerar, braţul scurt al cromozomului 9 este uneori transferat la un alt cromozom, aşa încît numărul de cromozomi este normal, dar nu şi aspectul lor.

Se descrie *tipul pur* de aberaţie cromozomală, rezultînd o fuziune centrică a braţului scurt al cromozomului 9, cu un cromozom autosom al grupei D sau G, o deleţie 9 p, lipsită însă de expresie „fenotipică clinică".

Se mai descrie şi tipul asociat cu un sindrom malformativ, consecutiv unei remanieri, incluzînd un segment autosomic 9 p sau 9 q, antrenînd o monosomie sau trisomie aditivă. Se consideră că segmentul distal 9 p este responsabil de majoritatea dismorfiilor sindromului.

S-au descris pînă în prezent numeroase cazuri complete cu trisomia braţului scurt şi lung.

În alte cazuri, anomalia este localizată numai la braţul lung 9 q (formă excepţional de rară), sau numai la braţul scurt 9 p (se cunosc 25 de cazuri descrise pînă în 1978).

S-au descris 5 cazuri (Genest P. şi colab., 1977) de trisomie 9 p prin translocaţie (9 p : 22 p).

Cariotipul părinţilor, în unele cazuri, a fost normal ; alteori şi părinţii prezentau unele anomalii genetice minore. S-a emis ipoteza după care majoritatea cazurilor apar la copii prin remaniere cromozomală şi transmitere aberantă, prin mama purtătoare de translocaţie echilibrată.

Evoluţie. Completă sau aproape completă, trisomia 9 nu pare să fie compatibilă cu viaţa ; bolnavii mor de obicei în primele luni de viaţă.

Tratamentul, ca şi în alte aberaţii cromozomiale, este inoperant.

Bibliografie

1. LAGET-PIET L., PENNEAU M. — *Ouest Méd.*, 1969, 9, 1 238.
2. RETHORE M. O., HOCHN H., ROTT H. D., COUTURNIER J., DUTRILLAUX B., LEJEUNE J. — *Human Genet.*, 1973, 18, 129.
3. DJERNES W. B., SOUKUP W. S., BOVE E. K., WONG Y. K. — *J. Pediat.*, 1976, 88, 4, 596.
4. GENEST P., ROUSSY J., GENEST B. F., DUMAS L. — *L'union Médicale du Canada*, 1977, 106, 956.
5. MACE E. S., NEIL MACINTYRE M., TURK B. K., JOHNSON E. W. — *J. Pediat.*, 1978, 92, 3, 446.

Sindromul „Trisomie 22"

Denumit şi *trisomia G „non" mongoliană,* sindromul reprezintă un ansamblu plurimalformativ, datorat unei anomalii cromozomale, denumită trisomia 22 completă.

Simptomatologia care caracterizează sindromul este complexă :

— *dismorfie craniofacială :* microcefalie ; fante palpebrale antimongoloide ; strabism convergent uni- sau bilateral ; nas lung şi coroiat ; micrognatism ; fantă palatină sau/şi labială ; urechi mari, cu lob şi pavilion malformat ; urechi jos implantate sau cu fistule preauriculare ;

— *dismorfii ale extremităţilor :* degete lungi ; police hiperflexibil; luxaţie coxo-femurală ;

— *întîrzierea dezvoltării psihomotorii ;*

— *retard staturo-ponderal* cu debut intrauterin ; greutatea la naştere nu depăşeşte 2 500 g.

Inconstant se asociază :

— anomalii cardiovasculare : comunicări interatriale sau interventriculare ;

— anomalii uro-genitale : criptorhidie ; hipoplazie renală.

Investigaţiile de laborator şi radiologice nu furnizează date importante în diagnosticul sindromului.

Etiopatogenie. Anomalia cromozomică responsabilă de complexul malformativ pe care-l prezintă bolnavii este trisomia 22 completă, liberă ; în cîteva cazuri, anomalia constă într-o trisomie 22, dar la care un cromozom a suferit o deleţie a braţului lung (22 q—), pusă în legătură cu o translocaţie parentală. Cariotipul acestor bolnavi este de regulă 47 XX, elementul supranumerar fiind la perechea 22.

Prin structura sa cromozomală, se apropie de sindromul „ochi de pisică" (vezi acest sindrom) de care însă se deosebeşte clinic prin absenţa anomaliei orale şi a colobomei iriene bilaterale.

Frecvenţa acestui sindrom este dificil de calculat ; totuşi, după păreri recente ea ar varia între 1/30 000 şi 1/50 000 de nou-născuţi vii şi chiar mult mai frecvent, dacă se iau în consideraţie şi numărul de avorturi spontane. Ca frecvenţă, trisomia 22 completă se situează imediat după trisomia 22 (sindromul Down — vezi acest sindrom) în rîndul anomaliilor cromozomale.

Evoluţie. Supravieţuirea este condiţionată de severitatea anomaliei cardiovasculare.

Tratament. Nu există tratament etiologic.

Bibliografie

1. UCHIDA I. A., RAY M., Mc RAE K. N., BESANT D. F. — *J. hum. Genet.*, 1968, 20, 107.
2. USU L. Y. F., SHAPIRA L. R., GRETNER M., LIEBER E., HIRSCHORN K. — *J. Pediat.*, 1971, 79, 12.
3. BAAS H. N., CRANDALL B. F., SPARKES R. S. — *Ann. hum. Genet.*, 1973, 16, 189.
4. PEREZ-CASTILLO A., ABRISQUETA J. A., MARIN LUCAS M. A., GODAY C. — *Humangenetik*, 1975, 30, 265.
5. BERGER R., LEJEUNE C., PAILLERETS F. — *Ann. Pédiat.*, 1976, 23, 11, 706.

Sindromul „tusei convulsive"

Istoria descrierii acestui nou sindrom sau mai corect spus noua interpretare dată unei simptomatologii mai vechi, începe din anul 1958, cînd Chany C. și colab. descriu, într-o colectivitate de copii, o epidemie produsă de un adenovirus. Aspectul clinic sugera tusea convulsivă clasică, dar neconfirmată prin examene repetate bacteriologice și serologice.

Ulterior, și alți autori (Kenrad Nelson M. și colab., 1975) confirmă existența unor asemenea cazuri, reușind chiar să identifice tipurile de virusuri care au produs îmbolnăvirea : adenovirusuri (tipul 1 ; 2 ; 3 ; 5 și 12), virusul paragripal și virusul respirator sincițial.

Recent, un grup de cercetători români (Grobnicu M. și colab., 1976) au confirmat existența acestui sindrom clinic la un număr de 34 de copii dintr-o colectivitate ; etiologia s-a dovedit a fi virotică — adenovirusuri tip 6 — în 43% din cazuri, cu constatarea concomitentă a unor titruri înalte de anticorpi anti-adenovirus tip 6.

Simptomatologia reproduce întocmai pe cea a tusei convulsive :

— tuse frecventă în quinte cu reprize ;

— secreție faringo-traheobronșică abundentă ;

— auscultator : ronhusuri și numeroase raluri bronșice ;

— vărsături după accesele de tuse.

Examenele de laborator :

— leucocitoză cu limfocitoză moderată ;

— examenul bacteriologic nu evidențiază bacili pertusis sau parapertusis și nici titru crescut de aglutinine antipertusis sau antiparapertusis ;

— se izolează în schimb, din culturi, virusuri : adenovirusuri, virus respirator sincițial și virus paragripal, prin tipizare și apoi prin testare cu seruri imune antiadenovirus, antivirus respirator sincițial și antiparagripal ;

— se constată frecvent anticorpi fixatori de complement și aglutinine antiadenovrusuri și antivirus paragripal.

Etiopatogenie. Încercări recente de interpretare a acestui sindrom consideră că simptomatologia clinică și hematologică, care caracteriza pînă de curînd tusea convulsivă clinică (determinată de bacilul pertusis), nu mai corespunde realității. Același sindrom clinico-hematologic este întîlnit astăzi la bolnavi cu infecții virotice, cu etiologie diversă (adenovirusuri, virusuri paragripale, virus respirator sincițial etc.) cu afinități crescute pentru căile respiratorii.

Aspectul clinic similar celui din tusea convulsivă este determinat de leziunile necrotice, produse de aceste virusuri la nivelul căilor respiratorii inferioare, însoţite de descuamarea epiteliului bronşic şi bronşiolitic şi care produc tusea spastică, quintoasă, caracteristică, însoţită de eliminare abundentă de secreţii faringo-traheo-bronşice.

Evoluţia, atît ca simptomatologie cît şi ca durată, este mult asemănătoare cu aceea din tusea convulsivă clasică ; după un episod acut cu tuse chinuitoare, quintele se răresc şi devin mai puţin accentuate, persistînd însă mult timp o tuse uscată.

Tratamentul este cel al oricărui proces infecţios virotic, preferabil simptomatic (antitermice, analgetice, expectorante).

Bibliografie

1. CHANY C., LEPINE P., DELONG M., LE TAN VINH, SATGE P., VIRAT J. — *Amer. J. Hyg.*, 1958, 67, 367.
2. KENRAD NELSON M., GAVIATT FRANCES, MURRAY D. PH., BATT M., CHARLES A., KALLICK M. D. — *J. Pediat.*, 1975, 86, 335.
3. GROBNICU M., ANDREESCU V., CAFFÉ J., MĂGUREANU E., MARION M., IVAN I., BOTEZ D., CUTEANU I., BARBU I. — *Bacteriologia, Virusologia, Parazitologia, Epidemiologia, (Bucureşti)*, 1976, 21, 3, 163.
4. AUJARD Y., BEAUFILS F. — *Rév. Prat.*, 1979, 29, 20, 1 667.

Sindromul V.A.C.T.E.R.L.

O asociaţie particulară de simptome — anomalii vertebrale, atrezie anală, anomalii auriculare, fistulă traheo-esofagiană, anomalii renale, displazia radiusului şi dismorfii ale membrelor — cu etiologie diversă, a fost descrisă şi denumită prin acrostihul V.A.C.T.E.R.L. provenit din iniţialele principalelor anomalii, în limba engleză.

Simptomatologie. În forma sa completă, sindromul asociază toate anomaliile de mai sus. Cazurile clinice descrise sînt însă excepţional de rare.

Mai frecvente sînt formele incomplete ale acestui sindrom, care asociază în mod constant :

— *anomalii renale :* rinichi polichistic ; valve uretrale posterioare ; reflux uretro-vezical ; stenoza meatului urinar ;

— *anomalii ale urechii :* polipi şi excrescenţe preauriculare ; conformaţie anormală a pavilionului sau lobului urechii ; hipoacuzie sau surditate neuro-senzorială ;

— *anomalii anale :* stenoză anală ; anus acoperit de o membrană subţire ; pliuri cutanate mari perianale, prin exces de tegumente ; imperforaţie anală înaltă ;

— *anomalii ale radiusului :* radius bifid la porţiunea sa distală ; deviere de ax a radiusului ;

— *alte anomalii ale extremităţilor :* polidactilie, police trifalangian ; degete late sau din contra foarte înguste ; absenţa osului tricvetrum ; genu valgum ; exostoze multiple ; sutura oaselor tarsului ;

— *anomalii vertebrale :* splina bifida severă sau ocultă ;

Anomalii asociate inconstant :

— hipoplazia mandibulei ;

— asimetria feţei ;

— gură mică.

Studiile de laborator, genetice, radiologice, anatomopatologice, electrocardiografice şi electroencefalografice sînt negative.

Etiopatogenie. Sindromul V.A.C.T.E.R.L. este o afecţiune de cauză neprecizată, transmisă ereditar după modul autosomal dominant, cu penetranță și expresivitate crescută.

Toate cazurile publicate au caracter net familial, afectînd, atît pe verticală cît și pe orizontală, foarte mulți membri ai familiei, atît de sex masculin cît și de sex feminin.

Anomaliile ce interesează organe și funcții atît de diverse se datorează expresiei variabile a unei alele la același locus al genei ; există însă posibilitatea heterogenității genetice, fie alelic fie „non“ alelic.

Sindromul poate apărea izolat sau în asociație cu diverse alte afecțiuni : boala Duhamel ; sindromul Klippel-Feil, Goldenhaar, Patan-Smith, „ochi de pisică“ (vezi aceste sindroame).

Tratamentul este numai chirurgical și constă în corectarea anomaliei anale, eventual și a anomaliilor extremităților.

Bibliografie

1. QUAN L., SMITH D. W. — *J. Pediat.*, 1973, 82, 104.
2. TEMTAMY S. A., MILLER J. D. — *J. Pediat.*, 1974, 85, 345.
3. OPITZ J. M., KAVEGGIA E. G. — *Z. Kinderheilk.*, 1974, 117, 1.
4. KURNIT M. D., STEELE W. M., PINSKY L., DIBBINS A. — *J. Pediat.*, 1978, 93, 2, 270.

Sindromul „49 XXXXX”

N. Kesaree și P. V. Wooley Jr. descriu în anul 1963 un sindrom întîlnit excepțional de rar în practica medicală, manifestat clinic prin tetrada simptomatică — dismorfie craniofacială, dismorfie scheletică, anomalii genitale și întîrzierea dezvoltării psihomotorii — datorată unei anomalii genetice caracterizată printr-o formulă cromozomală 49 XXXXX. Sindromul este cunoscut și sub alte denumiri sinonime : *„pentasomia X“*, *„polisomia gonosomică 49 XXXXX“* și *„polisomia X“*.

Simptomatologie. În majoritatea cazurilor, la naștere, copiii prezintă greutate și statură mică, asociate și cu alte semne clinice și morfologice de prematuritate. Conformația generală a bolnavilor este apropiată de cea din sindromul Turner (vezi acest sindrom).

Dismorfia craniofacială realizează un facies particular, simulînd o trisomie 21 (sindrom Down — vezi acest sindrom) prin :

— microcefalie moderată ;
— hipertelorism ; epicantus ;
— fante palpebrale oblice și în jos ;

— anomalii de formă și volum ale buzelor ;

— urechi jos implantate ;

— nas aplatizat ;

— mandibulă mică ;

— pilozitate occipitală bogată, jos implantată ;

— ceafă plată ;

— anomalii dentare : distrofii sau malformații dentare.

Dismorfii scheletice. Hipotrofie staturo-ponderală la naștere (în general sub 2 300 g și sub 48 cm) ; creșterea și dezvoltarea postnatală sînt lente, accentuînd deficitul statural al copilului.

Gîtul este scurt prin hipoplazia coloanei cervicale.

Membrele superioare şi inferioare prezintă uneori anomalii, în special la extremităţile lor :

— clinodactilie bilaterală, în special a degetului V ;

— brahimezofalangie ;

— hipoplazie digitală ;

— poziţie în flexie vicioasă a degetelor de la mîini ;

— sinostoză radio-cubitală (anomalie frecventă, caracteristică) ;

— luxaţia şi semianchiloza cotului ;

— luxaţia şoldului ;

— picior bont, plat sau varus equin ;

— malformaţii ale tarsului ;

— fixarea în flexie a degetelor IV şi V de la ambele plante.

Anomalii genitale. Organele genitale externe sînt aparent normal conformate ; se descriu însă de regulă, disgenezii ovariene.

Întîrzierea dezvoltării psihomotorii este prezentă constant, de intensitate variabilă, de cele mai multe ori severă. Întîrzierea motorie se manifestă în special printr-o hipotonie musculară generalizată.

Alte anomalii asociate inconstant :

— incoordonarea mişcărilor globilor oculari ;

— umeri înguşti ;

— cardiovasculare : sufluri cardiace ; persistenţă de canal arterial.

Etiopatogenie. Sindromul este datorat unei anomalii congenitale (gonosomii) şi pare să fie determinat de o „non" disjuncţie a gonozomilor sexuali X, în timpul primei şi a celei de a 2-a meioze, la mamă.

Examenul cariotipului arată o formulă de 49 de cromozomi în care supranumerari sînt cei X.

Examenul autoradiografic al cromozomilor confirmă existenţa celor 5 cromozomi X.

Diagnosticul se pune cu uşurinţă, cercetîndu-se prezenţa a 1—2—3 sau 4 corpusculi Barr în celulele mucoasei bucale şi a 4 cromozomi supranumerari la grupa C cromozomică din limfocitele circulante.

Cariotipul părinţilor în 2/3 din cazuri a fost normal ; restul de 1/3 au arătat anomalii asemănătoare cu cele ale copiilor bolnavi.

Incidenţa sindromului este extrem de redusă ; pînă în anul 1977 se cunoşteau doar 9 cazuri publicate.

Tratament. Ca în toate anomaliile cromozomale nici în cazul acestui sindrom nu există posibilităţi terapeutice.

Bibliografie

1. KESAREE N., WOOLEY P. V. Jr. — *J. Pediat.*, 1963, 63, 1 099.
2. BERGER R., LOEWE-LYONS S., DERRE J., ORTIZ M. A. — *Ann. Pediat.*, 1973, 20, 965.
3. UZIELLI G. L. M., TORRICELLI F., SALVATORI Q., CONSUMI I., DONZELLI P. G., SEMINARA S. — *Minerva Pediat.*, 1975, 27, 40, 2 220.
4. MULCAHY M. — *Lancet*, 1975, 7 946, 1 213.
5. TUMBA A., RRYNS P. J., VAN OOTEGHEM G., VAN DEN BERGHE H. — *L'union Médicale du Canade*, 1977, 106, 2, 226.
6. BERIO A., BONIOLI E., DI STEFANO A., OLIVO F., VIANELCO M. G. — *Minerva Pediat.*, 1977, 29, 29, 1 785.